

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平4-352757

(43)公開日 平成4年(1992)12月7日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 C 259/06		7330-4H		
A 61 K 31/66	A B G	8314-4C		
	A B X	8314-4C		
C 07 C 237/22		7106-4H		
281/16		6917-4H		

審査請求 未請求 請求項の数7(全53頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平4-38346
(22)出願日 平成4年(1992)1月30日
(31)優先権主張番号 9102194.9
(32)優先日 1991年2月1日
(33)優先権主張国 イギリス(GB)
(31)優先権主張番号 9123162.1
(32)優先日 1991年10月31日
(33)優先権主張国 イギリス(GB)

(71)出願人 591003013
エフ・ホフマンーラ ロシュ アーゲー
F. HOFFMANN-LA ROCHE AKTIENGESELLSCHAFT
スイス・シーエイチ-4002バーゼル・グレ
ンツアーヘルストラツセ124
(72)発明者 マイケル・ジョン・ブロードハースト
イギリス・ハートフォードシャー・ロイス
トン・パーレイ・ハイストリート・アイビ
ーコテージ(番地なし)
(74)代理人 弁理士 小田島 平吉

最終頁に続く

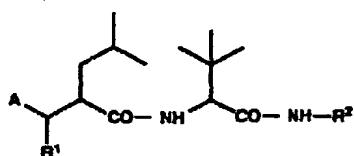
(54)【発明の名称】 アミノ酸誘導体

(57)【要約】

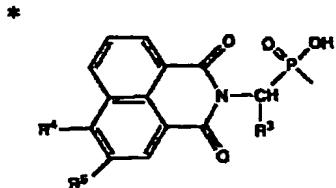
(修正有)

【構成】 式

* [式中、Aは基]



または



R¹は水素、アミノ等を、R²、R³は水素または低級アルキル等を、R⁴は水素、ヒドロキシ等を、R⁵は水素またはハロゲンを表わす]の化合物およびそれらの製剤学的に許容されうる塩。

【効果】 上記化合物は、変性の関節の病気の抑制または予防において、あるいは侵潤性腫瘍、アテローム性動脈硬化症または多発性硬化症の処置において有用である。

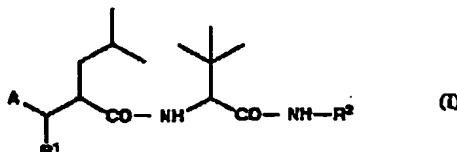
1

2

【特許請求の範囲】

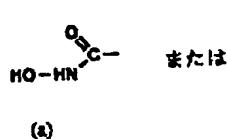
【請求項1】 一般式

【化1】



*式中、Aは基

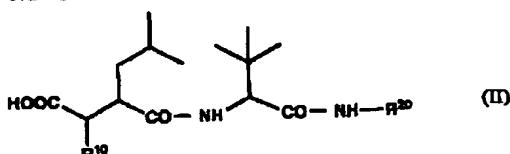
【化2】



であり、R¹は水素、アミノ、保護されたアミノ、アシルアミノまたは低級アルキルであり、該低級アルキルはアリール、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アミノ、保護されたアミノ、アシルアミノ、マレイimid、スクシンimid、ナフトルイimid、2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ【d, e】イソキノル-2-イル、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、モノ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)アミノ、カルボキシ-低級アルカノイルアミノ、ピロリジノまたはモルホリノで置換されていてもよく、R²は水素または低級アルキルであり、該低級アルキルはアリール、アミノ、保護されたアミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、グアニジノ、カルボキシル、保護されたカルボキシル、カルバモイル、モノ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルコキシ)ホスフィニル、ジヒドロキシホスフィニル、ピロリジノ、ビペリジノまたはモルホリノで置換されていてもよく、R³は水素または低級アルキルであり、該低級アルキルはヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アミノまたは保護されたアミノにより置換されていてもよく、R⁴は水素、ヒドロキシ、低級アルコキシまたはベンジルオキシであり、そしてR⁵は水素またはハロゲンである、の化合物およびそれらの製剤学的に許容されうる塩。

【請求項2】 一般式

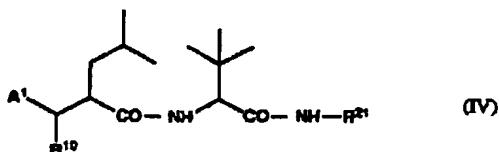
【化3】



たは低級アルキルであり、該低級アルキルはアリール、保護されたヒドロキシ、保護されたアミノ、アシルアミノ、マレイimid、スクシンimid、フタルイimid、2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ【d, e】イソキノル-2-イル、保護されたカルボキシ、カルバモイル、モノ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)アミノ、カルボキシ-低級アルカノイルアミノ、ピロリジノまたはモルホリノにより置換されていてもよく、そしてR²⁰は水素または低級アルキルであり、該低級アルキルはアリール、保護されたアミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、保護されたカルボキシル、カルバモイル、モノ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルコキシ)ホスフィニル、ピロリジノ、ビペリジノまたはモルホリノにより置換されていてもよい、の酸。

【請求項3】 一般式

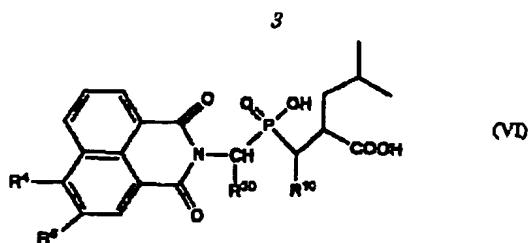
【化4】



式中、A¹はベンジルオキシホルムアミドであり、R¹¹は請求項2記載の意味を有し、そしてR¹¹は請求項2記載の意味を有するか、あるいはニトログアニジノである、の化合物。

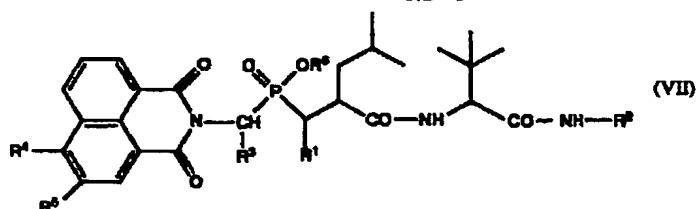
【請求項4】 一般式

【化5】



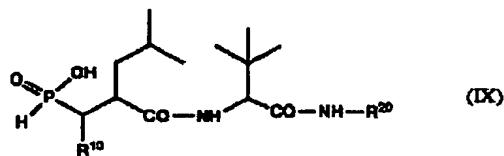
*式中、R¹およびR²は請求項1記載の意味を有し、R¹⁰は請求項2記載の意味を有し、そしてR¹¹は水素または低級アルキルであり、該低級アルキルは保護されたヒドロキシまたは保護されたアミノにより置換されていてもよい。の酸。

【請求項5】一般式
【化6】



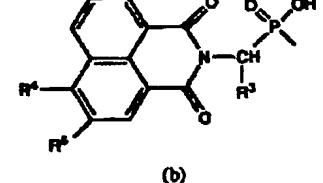
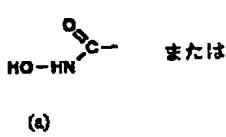
式中、R¹、R²、R¹⁰およびR¹¹は請求項1記載の意味を有し、そしてR¹²は低級アルキルである、の化合物。

【請求項6】一般式
【化7】



式中、R¹⁰およびR¹²は請求項2記載の意味を有する、の化合物。

【請求項7】請求項1の化合物および治療学的に許容されうる担体物質を含有する、とくに変性の(degenerative)関節の病気の抑制または予防、あるいは侵潤性(invulsive)腫瘍、アテローム性動脈硬化症または多発性硬化※



【0006】であり、R¹は水素、アミノ、保護されたアミノ、アシルアミノまたは低級アルキルであり、該低級アルキルはアリール、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アミノ、保護されたアミノ、アシルアミノ、マレイイミド、スクシンイミド、ナフタルイミド、2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、モノ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)アミノ、カルボキシ-低級アルカノイルアミノ、ピロリジノまたはモルホリノで置換されていてもよく、R²は水素または低級アルキルであり、該低級アルキルは

アリール、アミノ、保護されたアミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、グアニジノ、カルボキシル、保護されたカルボキシル、カルバモイル、モノ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルコキシ)ホスフィニル、ジヒドロキシホスフィニル、ピロリジノ、ピペリジノまたはモルホリノで置換されていてもよく、R¹⁰は水素または低級アルキルであり、該低級アルキルはヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アミノまたは保護されたアミノにより置換されていてもよく、R¹¹は水素、ヒドロキシ、低級アルコキシまたはベンジルオキシであり、そしてR¹²は水素またはハロゲンである、の化合物およびそれらの製剤学的に許容

されうる塩である。

【0007】式Iの化合物は価値ある薬理学的性質を有する。とくに、それらはコラゲナーゼ阻害因子であり、そして変性の関節の病気の抑制または予防において、あるいは侵潤性腫瘍、アテローム性動脈硬化症または多発性硬化症の処置において使用することができる。

【0008】本発明の目的は、それら自体および治療学的に活性な物質としての式Iの化合物およびそれらの製剤学的に許容されうる塩；前記化合物および塩の調製方法；前記化合物および塩を含有する薬物およびこれらの薬物の調製；および病気の抑制または予防または健康の改良、ことに変性の関節の病気の抑制または予防において、あるいは侵潤性腫瘍、アテローム性動脈硬化症または多発性硬化症の処置において、あるいは関節の病気の抑制または予防、あるいは侵潤性腫瘍、アテローム性動脈硬化症または多発性硬化症の処置のための、前記化合物および塩の使用である。

【0009】この明細書において使用するとき、用語「低級アルキル」は、最大6個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、例えば、メチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヒドロキシルなどを意味する。同様に、用語「低級アルコキシ」は、最大6個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、例えば、メトキシ、エトキシ、n-ブロボキシ、イソブロボキシ、n-ブトキシ、t-ブトキシなどを意味する。用語「アリール」は、置換されていてもよいフェニルまたはナフチル基を意味し、置換基は、例えば、ハロゲン、トリフルオロメチル、低級アルキル、低級アルコキシ、フェニルなどから選択される。アシルアミノ基のアシル部分は、最大6個の炭素原子を有するアルカン酸から誘導され、例えば、アセチル、ブロビニル、ブチリル、ビパロイルなどか、あるいは置換されていてもよい安息香酸またはナフタン酸から誘導され、例えば、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、2-カルボキシベンゾイル、1-または2-ナフチルなどであるか、あるいは最大6個の炭素原子を有するアリール置換アルカン酸から誘導され、例えば、フェニルアセチルなどである。

【0010】カルボキシ-低級アルカノイルアミノ基の低級アルカノイル部分は、最大6個の炭素原子を有するアルカン酸、例えば、アセチル、ブロビニル、ブチリルなどである。用語「ハロゲン」はフッ素、塩素、ブロモまたはヨウ素を意味する。

【0011】用語「保護されたアミノ」、「保護されたヒドロキシ」および「保護されたカルボキシ」は、それ自体既知の方法、例えば、ペプチド化学において知られている方法で保護された、それぞれ、アミノ、ヒドロキシおよびカルボキシ基を意味する。例えば、アミノ基はベンジルオキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、

アセチルなどの基によるか、あるいはフタルイミドなどの基の形態で保護することができる。ヒドロキシ基は、例えば、容易に切り放し可能なエーテル、例えば、t-ブチルまたはベンジルエーテルの形態であるかは容易に切り放し可能なエステル、例えば、アセテートの形態で保護することができる。再び、例えば、カルボキシ基は容易に切り放し可能なエステル、例えば、メチル、エチル、ベンジルなどのエステルの形態で保護することができる。

【0012】式Iの化合物は、塩基、例えば、アルカリ金属水酸化物（例えば、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウム）、アルカリ土類金属水酸化物（水酸化カルシウムおよび水酸化マグネシウム）、水酸化アンモニウムなどと製剤学的に許容されうる塩を形成する。塩基性である式Iの化合物は酸と製剤学的に許容されうる塩を形成する。このような塩として、無機酸、例えば、ハロゲン化水素酸（例えば、塩酸および溴化水素酸）、硫酸、硝酸、リン酸などとばかりでなく、かつまた有機酸、例えば、酢酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、サリチル酸、クエン酸、メタヌスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などと塩が考えられる。

【0013】式Iの化合物の化合物は少なくとも2つの非対称炭素原子を含有し、したがって光学的に活性な対掌体、ジアステレオマーまたはラセミ体として存在することができる。本発明はこれらの形態のすべてを包含することを意図する。

【0014】本発明により提供される式Iの化合物において、R¹は好ましくは水素、アミノ、アセチルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノまたは低級アルキルアミノであり、該低級アルキルはアミノ、フェニル、フタルイミド、スクシニイミド、カルボキシ、アルコキシカルボニル、モルホリノ、ヒドロキシまたはアセトキシにより置換されていてもよく、ことに水素、アミノ、アセチルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、メチル、5-アミノ-ペンチル、4-フタルイミドブチル、5-フタルイミドペンチル、5-ヒドロキシペンチル、5-アセトキシペンチル、アミノメチル、フタルイミドメチル、スクシニイミドメチル、ベンジル、3-フェニルプロピル、3-カルボキシプロピル、3-メトキシカルボニルプロピル、ベンゾイルアミノメチル、モルホリノメチル、アセチルアミノメチル、2-フタルイミドエチル、3-ヒドロキシプロピルまたは3-アセトキシである。R²に関すると、これは好ましくは低級アルキルであり、該低級アルキルはアミノ、アリール、グアジニノ、カルボキシ、ジ（低級アルコキシ）ホスフィニル、ジヒドロキシホスフィニルまたはモルホリノにより置換されていてもよく、ことにメチル、4-アミノブチル、1-フェニルエチル、5-カルボキシペンチル、ジエトキシホスフィニルメチル、ジヒドロキシホスフィニルメチルまたは5-モルホリノペンチルである。R³

は好ましくは水素、ヒドロキシメチル、2-アミノエチルまたは4-アミノブチル、ことに水素である。好ましくはR¹は水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシ、ことに水素またはヒドロキシである。R⁶は好ましくは水素または臭素である。

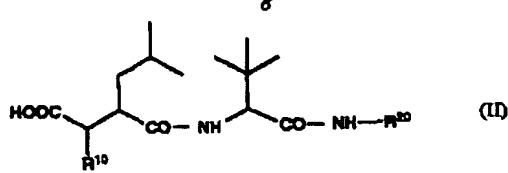
【0015】本発明により提供される最も好ましい式Iの化合物は、次の通りである：N²-[(R)-(ヒドロキシカルバモイルメチル)-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド、N²-[2(RまたはS)-[1(S)-(ヒドロキシカルバモイル)エチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド(異性体2)、N²-[2(RまたはS)-[[[(5-プロモ-2,3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド、N²-[2(RまたはS)-[[[(R)-(アミノ)[(5-プロモ-2,3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド、N²-[2(RまたはS)-[[[(R)-(アミノ)[(2,3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド、N²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-2-フタルイミドエチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド、N²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-4-(メトキシカルボニル)ブチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド、およびN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-2-スクシンイミドエチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド。

【0016】本発明により方法に従い、式Iの化合物およびそれらの製剤学的に許容されうる塩は、

(a) 一般式

【0017】

【化10】



【0018】式中、R¹¹は水素、保護されたアミノ、アシルアミノまたは低級アルキルであり、該低級アルキルはアリール、保護されたヒドロキシ、保護されたアミノ、アシルアミノ、マレイミド、スクシンイミド、フタルイミド、2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル、保護されたカルボキシ、カルバモイル、モノ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)アミノ、カルボキシ-低級アルカノイルアミノ、ピロリジノまたはモルホリノにより置換されていてもよく、そしてR²⁰は水素または低級アルキルであり、該低級アルキルはアリール、保護されたアミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、保護されたカルボキシル、カルバモイル、モノ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルコキシ)ホスフィニル、ピロリジノ、ビペリジノまたはモルホリノにより置換されていてもよい、の酸を、一般式

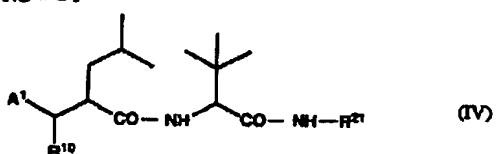
【0019】

【化11】H₂N-O-Z I I I
式中、Zは水素、トリ(低級アルキル)シリルまたはジフェニル(低級アルキル)シリルである、の化合物と反応させそして、必要に応じて、反応生成物中に存在するジフェニル(低級アルキル)シリル基を切り放すか、あるいは

30 (b) 一般式

【0020】

【化12】

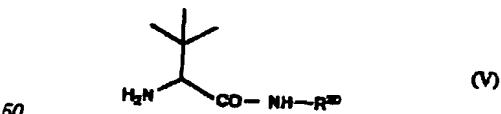


40 【0021】式中、A¹はベンジルオキシホルムアミドであり、R¹⁰は上に記載の意味を有し、そしてR¹¹は上に記載の意味を有するか、あるいはニトログアニジノである、の化合物を接触水素化するか、あるいは

(c) 一般式

【0022】

【化13】

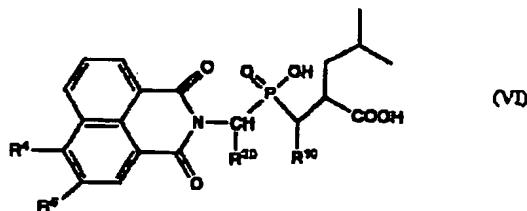


9

【0023】式中、R¹⁰は上に記載の意味を有する、のアミンを、一般式

【0024】

【化14】



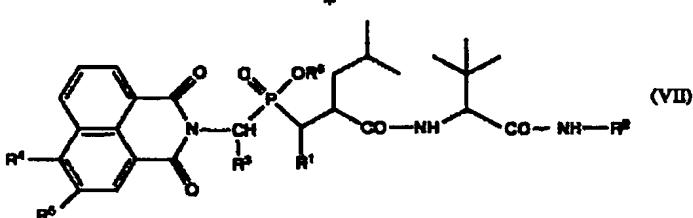
* 【0025】式中、R¹およびR²は上に記載の意味を有し、R¹⁰は上に記載の意味を有し、そしてR¹⁰は水素または低級アルキルであり、該低級アルキルは保護されたヒドロキシまたは保護されたアミノにより置換されてもよい、の酸と反応させるか、あるいは

(d) 一般式

【0026】

【化15】

10

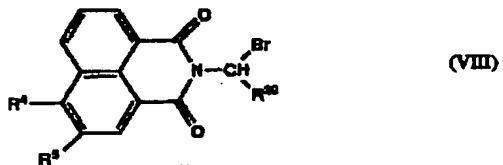


【0027】式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は上に記載の意味を有し、そしてR¹⁰は低級アルキルである、の化合物を酸またはハロトリ（低級アルキル）シランで処理するか、あるいは

(e) 一般式

【0028】

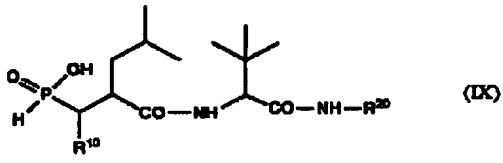
【化16】



【0029】式中、R¹およびR²は上記に記載の意味を有し、そしてR¹⁰は上に記載の意味を有する、の化合物を、一般式

【0030】

【化17】



【0031】式中、R¹⁰およびR²⁰は上に記載の意味を有する、の化合物と反応させるか、あるいは

(f) Aが式(b)の基であり、ここでR¹がヒドロキシであり、そしてR²が水素である、式Iの化合物を臭素化するか、あるいは

(g) R¹が保護されたアミノまたは低級アルキルであり、該低級アルキルが保護されたヒドロキシまたは保護されたアミノにより置換されていてもよく、および/ま

たはR²が低級アルキルであり、該低級アルキルが保護されたアミノまたは保護されたカルボキシルにより置換されていてもよく、および/またはR³が低級アルキルであり、該保護されたヒドロキシまたは保護されたアミノにより置換されていてもよい、式Iの化合物から保護基を切り放すか、あるいは

(h) R¹がジ（低級アルコキシ）ホスフィニル（低級アルキル）である、式Iの化合物を酸で処理するか、あるいはハロトリ（低級アルキル）シランで処理するか、あるいは

(i) R¹がアミノまたはアミノ-低級アルキルである、式Iの化合物化合物をアシリ化するか、あるいは

(j) R¹がフタルイミド（低級アルキル）またはスクシニイミド（低級アルキル）である、式Iの化合物を開環し、そして

(k) 必要に応じて、得られた式Iの化合物を製剤学的に許容されるうる塩転化する、ことによって調製される。

【0032】この方法の実施態様(a)に従う式IIの酸と式IIIのを反応は、既知の方法で、例えば、不活性有機溶媒、例えば、ジメチルホルムアミドなどの中でヒドロキシベンズトリアゾールを使用して縮合剤、例えば、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカーボジイミドの存在下に約0℃～約室温において実施することができる。式IIIの好みの化合物は、Zが水素、t-ブチルジメチルシリルまたはt-ブチルジフェニルシリルであるものである。Zがトリ（低級アルキル）シリルである式IIIの化合物を使用するとき、この基は反応の間に切り放され、そして式Iの化合物は直接得られる。他方において、Zがジアリール（低級アルキル）シリルである式IIIの化合物を使用するとき、この基は反応生成物の中に残り、引き続いて既知の方法

で、例えば、フッ素イオンにより切り放さなくてはならない。

【0033】この方法の実施態様（b）に従う式IVの化合物の接触水素化は、それ自体既知の方法において、例えば、不活性有機溶媒中で水素を使用して貴金属触媒の存在下に実施することができる。適当な不活性有機溶媒は、例えば、低級アルカノール、例えば、メタノール、エタノールなどである。触媒に関すると、これは、例えば、適当な担体材料に支持することができる。白金、パラジウムまたはロジウム触媒ができる。炭素担持パラジウムは好ましい触媒である。温度および圧力は臨界的ではないが、接触水素化は好ましくは室温においてにおいて大気圧下に実施する。

【0034】この方法の実施態様（c）に従う式Vのアミンと式VIの酸との反応は、アミンを酸と不活性有機溶媒、例えば、芳香族炭化水素、ことにトルエンまたはキシレン中で約30℃～約150℃の温度に、好ましくは反応混合物の還流温度に加熱することによって実施することができる。必要に応じて、加熱は第3有機塩基の存在下に実施することができる。あるいは、この反応は既知の方法でまず式VIの酸を試薬、例えば、塩化オキサリルと反応させ、次いで式Vの化合物と第3有機塩基の存在下に縮合することによって実施する。この実施態様は、例えば、不活性有機溶媒、例えば、ハロゲン化脂肪族炭化水素、例えば、ジクロロメタンなど、芳香族炭化水素、例えば、トルエンなどまたはこのような溶媒の混合物の中で、約-25℃～ほぼ室温の温度において実施することができる。

【0035】この方法の実施態様（d）に従う、式VIIの化合物と酸またはハロトリ（低級アルキル）シラン、好ましくはハロトリメチルシランによる処理は既知の方法で実施することができる。こうして、例えば、式VIIの化合物をハロゲン化水素、好ましくは臭化水素で低級アルカン酸、好ましくは酢酸で、便利にはほぼ室温において処理するか、あるいはトリフルオロ酢酸で、不活性有機溶媒で不活性有機溶媒、例えば、ハロゲン化炭化水素、例えば、ジクロロメタンなどの中で、便利にはほぼ室温において処理する。再び、例えば、式VIIの化合物はハロトリ（低級アルキル）シランで不活性有機溶媒、例えば、ハロゲン化脂肪族炭化水素、例えば、ジクロロメタンなどの中で、便利にはほぼ室温において実施する。

【0036】この方法の実施態様（e）に従う式VIIの化合物と式IXの化合物との反応は、既知の方法で実施することができる。例えば、この反応は不活性有機溶媒、例えば、ハロゲン化脂肪族炭化水素、例えば、クロロホルムなどの中で、シリル化剤、例えば、ビス（トリメチルシリル）アセトアミドの存在下に実施することができ、反応が起こった後、混合物を酸、例えば、塩酸で酸化する。この反応は適当には高い温度において

で、例えば、約50～60℃で実施する。

【0037】この方法の実施態様（f）に従う臭素化はそれ自体既知の方法に従い実施することができる。適当には、臭素化は臭素を使用して不活性有機溶媒、例えば、アルカン酸、例えば、酢酸などの中で実施し、臭素は便利にはハロゲン化炭化水素、例えば、ジクロロメタン中の溶液として導入する。臭素化は便利にはほぼ室温において実施する。

【0038】この方法の実施態様（g）に従う保護基の切り放しは、ペプチド化学においてそれ自体既知の方法に従い実施することができる。例えば、保護されたアミノ基のアミノ基への切り放しは、保護基がt-ブトキカルボニルであるとき、酢酸、例えば、塩酸またはトリフルオロ酢酸を使用するアシドリシスによるか、あるいは保護基がベンジルオキシカルボニルとき、接触水添分解によるか、あるいは保護基がワタロイルであるとき、ヒドラジノリシスにより実施することができる。再び、例えば、保護されたヒドロキシ基のヒドロキシ基への切り放しは、保護基がt-ブチルであるとき、アシドリシスによるか、あるいは保護基がベンジルであるとき、接触水添分解によるか、あるいは保護がエステルの形態、例えば、アセテートであるとき、塩基性化により実施することができる。なお再び、例えば、保護されたカルボキシ基の切り放しは、例えば、水性アルカリ金属水酸化物、例えば、水性水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムを使用する塩基性化により実施することができる。

【0039】この方法の実施態様（h）に従う処理は既知の方法で実施することができる。こうして、例えば、この処理はハロゲン化水素、好ましくは臭化水素を使用して、低級アルカン酸、好ましくは酢酸の中で、便利にはほぼ室温において実施するか、あるいはトリフルオロ酢酸を使用して不活性有機溶媒、例えば、ハロゲン化炭化水素、例えば、ジクロロメタンなどの中で、便利にはほぼ室温において実施する。再び、例えば、この処理はハロトリ（低級アルキル）シランを使用して不活性有機溶媒、例えば、ハロゲン化炭化水素、例えば、ジクロロメタンなどの中で、便利にはほぼ室温において実施することができる。

【0040】この方法の実施態様（i）に従うアシリ化は、それ自体既知の方法に従い、例えば、酸ハライド、例えば、アセチルハライド、または、好ましくは、酸無水物、例えば、酢酸無水物などを使用して、不活性有機溶媒中で塩基の存在下に実施することができる。塩基は好ましくは有機塩基、ことにピリジンであり、これは便利には過剰で使用することができ、こうして同時に溶媒として働くことができる。

【0041】R¹がフタルイミドー（低級アルキル）またはスクシンイミドー（低級アルキル）である式Iの化合物のこの方法の実施態様（j）に従う開環は、R¹が60 それぞれ（2-カルボキシベンゾイル）アミノー（低級

13

アルキル) または 3-カルボキシプロピオニアミドー
(低級アルキル) である式 I の対応する化合物に導く。開環は既知の方法で、例えば、水素化リチウムで既知の
方法で、例えば、低級アルカノール中で適当にはほぼ室
温において処理することによって実施することができる。

【0042】この方法の実施態様 (k) に従い、式 I の
酸性化合物は塩基で処理することによって製剤学的に許
容される塩に転化することができ、そして式 I の塩基
性化合物は酸で処理することによって製剤学的に許容さ
れれる塩に転化することができる。このような処理は慣*

14

*用方法で実施することができる。

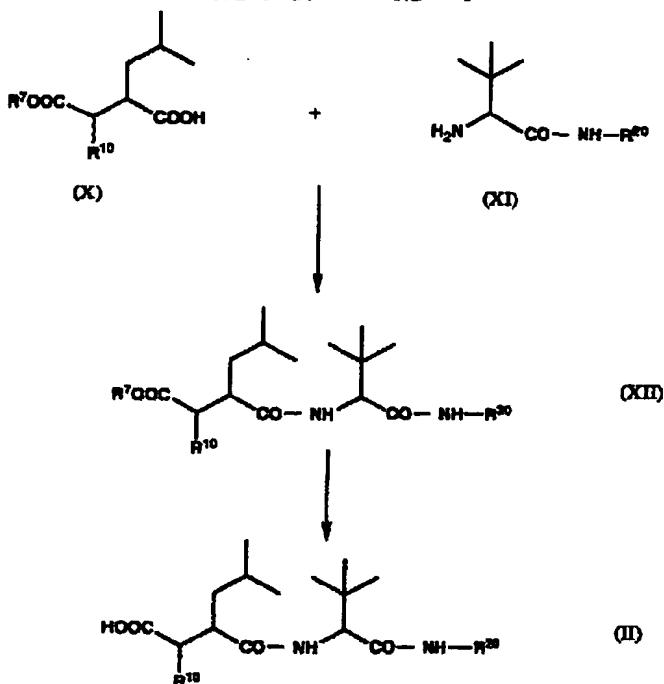
【0043】この方法の実施態様 (a) において出発物質として使用する式 II の酸は新規であり、そして本発明のそれ以上の目的を形成する。

【0044】式 II の酸は下の反応式 I に示す手順に従い調製することができ、ここで R¹⁰ および R²⁰ は上に記載の意味を有し、そして R' は保護基、例えば、t-ブチル、ベンジルなどである：

反応式 I

【0045】

【化18】



【0046】反応式 I を見ると、第1段階において、式 X の酸を式 IX のアミンと縮合する。この縮合はペプチド化学においてそれ自体既知の方法に従い実施することができる。こうして、例えば、この縮合はよく知られている酸ハライド、酸無水物、活性化アミド、混合無水物または活性化エステルの方法に従い実施することができる。好ましい手順において、縮合は活性化エステルの方法に従い、とくにヒドロキシベンゾトリアゾールを使用して縮合剤、例えば、N, N'-ジシクロヘキシリカルボジイミドの存在下に実施する。

【0047】次の段階において、式 XII の化合物を保護基 R' の切り放しにより式 II の酸に転化する。この切り放しはそれ自体既知の方法に従い、例えば、R' が t-ブチルであるとき、酸、例えば、臭化水素で冰酢酸またはトリフルオロ酢酸で処理するか、あるいは R' がベンジルであるとき、水添分解することによって実施する。

【0048】この方法の実施態様 (a) において出発物質として使用する式 III の化合物は既知の化合物である。

【0049】この方法の実施態様 (b) において出発物質として使用する式 IV の化合物は新規であり、そして本発明のそれ以上の目的を形成する。

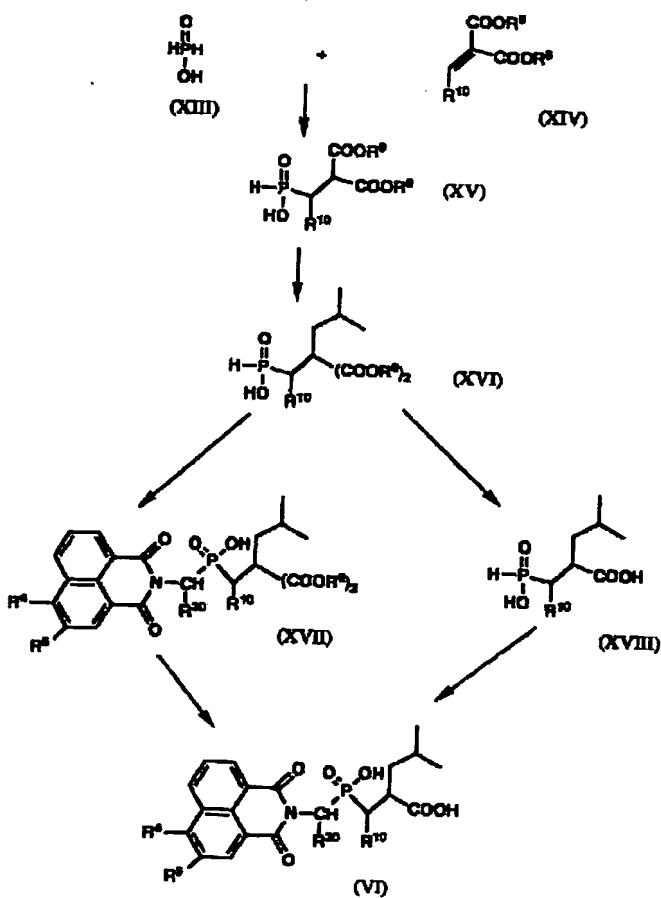
【0050】式 IV の化合物は、式 II の酸または R²⁰ がニトログシアノである対応する酸を O-ベンジルヒドロキシリアルアミンと反応させることによって調製することができる。この反応は慣用方法において、例えば、不活性有機溶媒、例えば、塩素化脂肪族炭化水素、例えば、ジクロロメタンなどの中で、縮合剤、例えば、ジ(1-ベンゾトリアゾリル)カーボネートの存在下にはほぼ室温において実施することができる。

【0051】この方法の実施態様 (c) において出発物質として使用する式 V のアミンは既知の化合物であるか、あるいは既知の化合物に類似する方法調製すること

ができる既知の化合物の類似体である。

【0052】この方法の実施態様(c)において出発物質として使用する式V Iの酸は新規であり、そしてまた本発明の目的を形成する。

【0053】式V Iの酸は下の反応式I Iに示す手順に従い調製することができ、ここでR⁴およびR¹⁰は上に記載の意味を有し、R⁸は低級アルキルまたはアリ*



【0055】反応式I Iを見ると、第1段階において、式X IIIの次亜リン酸を式X IVの化合物と反応させて式X Vの化合物をフェニルジクロロホスフェートする。この反応は既知の方法で、例えば、不活性有機溶媒、例えば、ハロゲン化脂肪族炭化水素、例えば、ジクロロメタンなどの中で、シリル化剤、例えば、ビス(トリメチルシリル)アセトアミドおよびアミン、例えば、1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニニンの存在下に約0℃～ほぼ室温において実施し、反応の終了後、この混合物を、例えば、塩酸で酸性化する。

【0056】次いで、式X Vの化合物をイソブチルプロミドまたはイオダイドとの反応により式X VIの化合物に転化する。この反応は慣用方法で、例えば、不活性有機溶媒、例えば、ジメチルスルホキシドなどの中で塩

*ールー(低級アルキル)であり、そしてR⁸は水素または低級アルキルであり、該低級アルキルはヒドロキシまたは保護されたアミノにより置換されていてもよい；

反応式I I

【0054】

【化19】

基、例えば、アルカリ金属水素化物、例えば、水素化ナトリウムの存在下に、約5℃～ほぼ室温において実施する。

40 【0057】式X VIの化合物は式X VII化合物または式X VI Iの化合物に転化することができる。さらに、式X VIの化合物は、光学的異性体への分割を実施する適当な段階に存在する。

【0058】式X VIの化合物の式X VIIの化合物への転化は、この方法の実施態様(d)に従う式V IIIの化合物と式IXの化合物との反応に関して前に記載した方法に類似する方法で実施することができる。

【0059】次いで、式X VIIの化合物を、既知の手順に従う加水分解および脱カルボキシ反応により、式V Iの酸に転化する。使用する実際の methods 是、分子の中に

存在する置換基の性質に依存し、そしてこの分野において知られている。さらに、加水分解および脱カルボキシ反応はある種の環境において段階的に実施することができる。

【0060】式XV Iの化合物の式XV I I Iの化合物への転化は式XV I Iの化合物の式V Iのへの転化に類似する方法で実施することができ、そして式XV I I Iの化合物の式V Iの化合物への転化には式XV Iの化合物の式XV I Iのへの転化に類似する方法で実施することができる。

【0061】得られる式V Iの酸は、必要に応じて、機能的に変更することができる。例えば、R⁴がベンジルオキシでありそしてR⁵が水素である、式V Iの酸は接触水素化して、R⁴がヒドロキシでありそしてR⁵が水素である、式V Iの酸を生成することができ、そして後者*

*を臭素化して、R⁴がヒドロキシでありそしてR⁵が臭素である、式V Iの酸を生成することができる。臭素化は、本発明により提供されるこの方法の実施態様(e)に関して前に記載した方法に類似する方法で実施することができる。

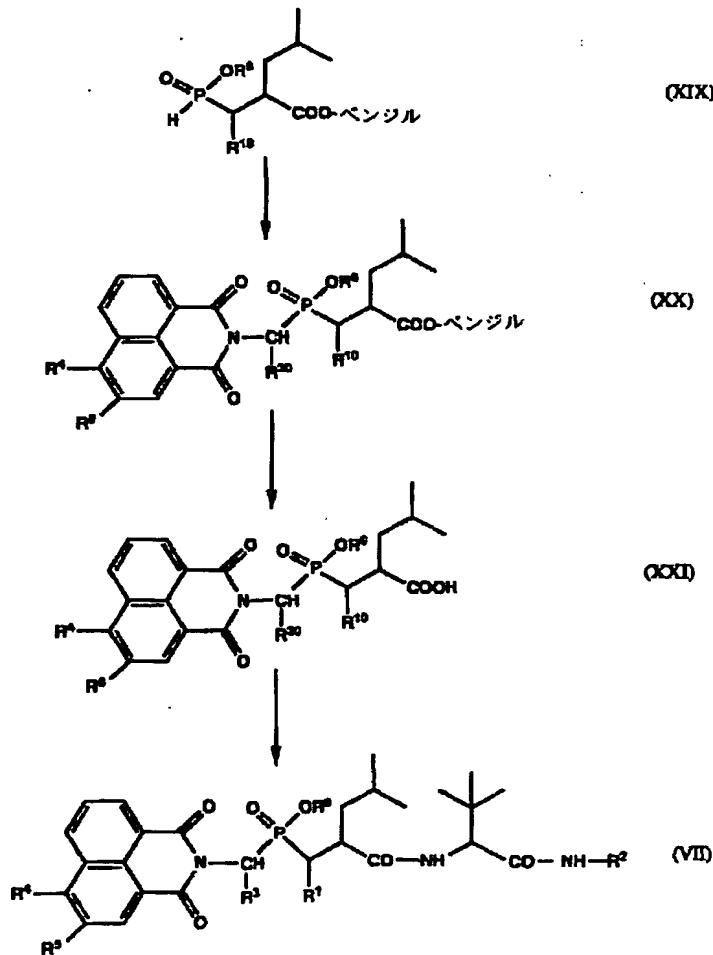
【0062】この方法の実施態様(c)において出発物質として使用する式V I Iの化合物は新規であり、そして本発明のそれ以上の目的を形成する。

【0063】式V I Iの化合物は下の反応式I I Iに示す手順に従い調製することができ、ここでR¹、R²、R³、R¹⁰およびR¹⁰は上に記載の意味を有する：

反応式I I I

【0064】

【化20】



【0065】反応式I I Iを見ると、第1段階において、式XIXの化合物を前述の式V I I Iと反応させて式XXの化合物を生成する。この反応は、式V I I Iの化合物と式IXの化合物との反応に関して前述の方法に 50 る。

類似する方法で実施する。

【0066】次いで、式XXの化合物を慣用方法で接触水素化により脱ベンジルして式XX Iの化合物を生成す

19

【0067】引き続いて、式XXIの化合物をペプチド化学においてそれ自体既知の方法に従い前述の式Vのアミンとカップリングしそして、必要に応じて、生成物の中に存在する保護されたアミノ、保護されたヒドロキシまたは保護されたカルボキシ基を既知の方法に従いアミノ、ヒドロキシまたはカルボキシ基に転化する。

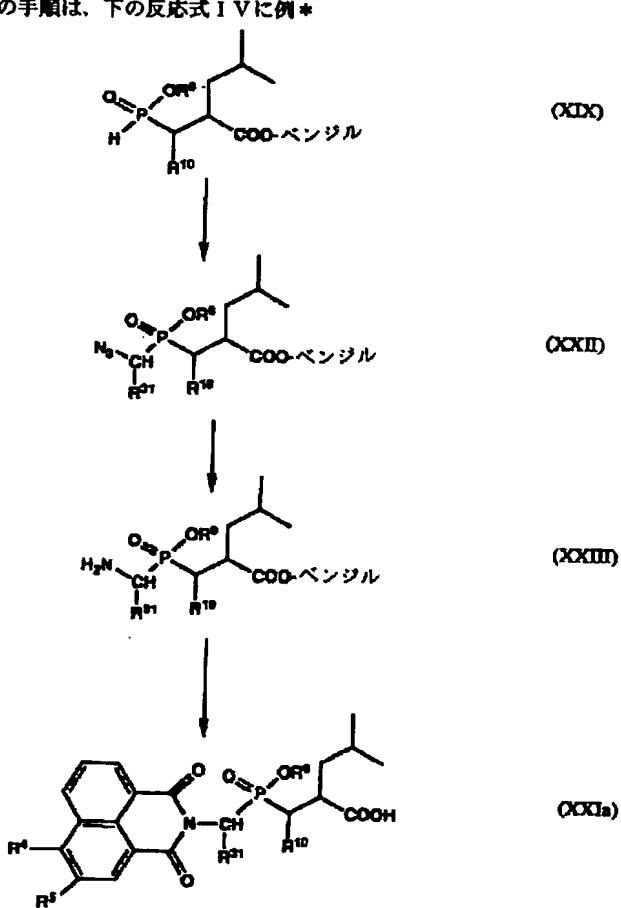
【0068】 R^3 が保護されたヒドロキシまたは保護されたアミノにより置換された低級アルキルである、式 X I の化合物の調製の別の手順は、下の反応式 I V に例示する。

*示されており、ここでR¹、R²、R³およびR¹⁰は上に記載の意味を有し、そしてR¹¹は、保護基が水添分解的に除去可能である保護基以外である、保護されたヒドロキシまたは保護されたアミノにより置換された低級アルキルである：

20

100691

【化21】



【0070】反応式Ⅳを見ると、式 XIX の化合物を式 $R^{21}-CHO$ （式中 R^{21} は上に記載の意味を有する）のアルデヒドと反応させ、得られる生成物の中に存在するヒドロキシ基を活性化し、そして活性化された生成物をアルカリ金属アジドと反応させることによって、式 XXI の化合物に転化する。これらの工程は既知の方法で実施する。例えば、式 XIX の化合物とアルデヒドとの反応は不活性有機溶媒、例えば、芳香族炭化水素、例えば、トルエンなどの中で、塩基、例えば、1, 1, 3, 3-テトラメチルグアジニンの存在下にはほぼ室温において実施することができる。ヒドロキシ基の活性化は、アルカンスルホニルハライド、例えば、メタンスル

40 ホニルクロライドを使用して、酸結合剤、例えば、ビリジンなどの存在下に、不活性有機溶媒、例えば、ハログン化脂肪族炭化水素、例えば、ジクロロメタンなどの中で、約0℃～室温において、対応するアルカンスルホニルオキシ、例えば、メタンスルホニルオキシ化合物に転化することによって実施することができる。アルカリ金属アジド、好ましくはナトリウムアジドとの反応は、便利には、不活性有機溶媒、例えば、ジメチルホルムアミドなどの中で高温、例えば、約60～80℃の温度において実施する。

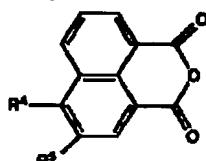
〔0071〕引き続いて、式XXXIの化合物を、既知
50 の方法で、例えば、不活性有機塗媒、例えば、低級アル

21

カノール、例えば、メタノールなどの中で、アルカンジオール、例えば、1, 3-ブロバンジオールで、トリ(低級アルキル)アミン、例えば、トリエチルアミンなどの存在下に、ほぼ室温において処理することによって、式XXIIIの化合物に転化する。

【0072】次いで、式XXIIIの化合物を、一般式
【0073】

【化22】



(XXIV)

【0074】式中、R⁴およびR⁵は上に記載の意味を有する、の化合物と反応させ、そして得られる反応生成物を脱ペンジルする。

【0075】式XXIIIの化合物と式XXIVの化合物との反応は既知の方法で、例えば、不活性有機溶媒、例えば、ハロゲン化脂肪族炭化水素、例えば、ジクロロメタンなどの中で、第3アミン、例えば、N-エチル-1-モルホリンなどの存在下にほぼ室温において実施することができる。引き続く脱ペンジル反応は慣用方法で実施する。

【0076】得られる式XXIまたはXXIaの化合物は、必要に応じて、機能的に変更することができる。例えば、R⁴がベンジルオキシでありそしてR⁵が水素である、式XXIまたはXXIaの化合物は接触水素化して、R⁴がヒドロキシでありそしてR⁵が水素である、式XXIまたはXXIaの化合物に水素化することができ、そして後者を本発明により提供されるこの方法の実施態様(e)に関して前述の方法に類似する方法で臭素化して、R⁴がヒドロキシでありそしてR⁵が臭素である、式XXIまたはXXIaの化合物を生成することができる。

【0077】さらに、R³¹の中に存在する保護基は反応式IVにより示される手順の任意の段階において相互に交換することができる。

【0078】この方法の実施態様(d)において出発物質として使用する式VIIIの化合物は既知の化合物であるか、あるいは既知の化合物に対して同様な方法で調

22

製することができる既知の化合物の類似体である。

【0079】また、この方法の実施態様(d)において出発物質として使用する式IXの化合物は新規であり、そしてまた本発明のそれ以上の目的を形成する。

【0080】式IXの化合物は、例えば、前述の式XVIIの化合物を前述の式Vのアミンと反応させることによって調製することができる。この反応は本発明により提供されるこの方法の実施態様(c)に従う式Vのアミンと式VIの酸との反応に関する前に記載した方法に類似する方法で実施することができる。

【0081】前の反応式において出発物質として使用する式X、XI、XIII、XIVおよびXIXの化合物および前述の式XXIVの化合物は既知の化合物であるか、あるいは既知の化合物に対して同様な方法で調製することができる既知の化合物の類似体であるか、あるいは下の実施例に記載するようにまたはその類似の方法で調製することができる。

【0082】前に述べたように、式Iの化合物およびそれらの製剤学的に許容されうる塩はコラゲナーゼ阻害因子である。本発明の化合物および塩の生体外コラゲナーゼ阻害活性は、ダイアード(Cayler)J-Mら、プロ

セーディングス・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ(Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1976), 73, 945)の方法に従い、ヒト滑膜の線維芽細胞の培養から得られたコラゲナーゼを使用して、トリプシンの処理によりコンディショニングした培地中の前コラゲナーゼの活性化後、実証することができる。基質としてラットの尾の腱からの¹⁴C-アセチル化コラーゲンI型を使用し、そしてジョンソン-ウィント(Johnson-Wint)、B、アナリティカル・バイオケミストリー(Anal. Biochem.) (1980)、104、175のマイクロタイタープレートのアッセイをもじいて、コラゲナーゼ活性を測定した。IC₅₀は、基質の切断および可溶化を酵素単独により達成されるものの50%に減少する、酵素の消化における本発明の化合物または塩の濃度である。

【0083】上の試験において本発明の代表的な化合物および塩を使用して得られた結果を、下表Iに要約する:

40 【0084】

【表1】

表 I

式 I の化合物	I C ₅₀ (nM)
A	4
B	4
C	9
D	2
E	0.5
F	0.9
G	1.9
H	0.5

化合物 A : N² - [(R) - [ヒドロキシカルバモイルメチル] - 4-メチルパレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド;

化合物 B : N² - [2 (R または S) - [[(5-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] - 4-メチルパレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド;

化合物 C : N² - [2 (R または S) - [[(R) -(アミノ) [(5-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] - 4-メチルパレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド;

化合物 D : N² - [2 (R または S) - [1 (S) - (ヒドロキシカルバモイル) エチル] - 4-メチルパレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド;

化合物 E : N² - [2 (R) - [1 (R または S) - (ヒドロキシカルバモイル) - 2-フタルイミドエチル] - 4-メチルパレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド;

化合物 F : N² - [2 (R) - [1 (R または S) - (ヒドロキシカルバモイル) - 4-(メトキシカルボニル) プチル] - 4-メチルパレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド;

化合物 G : N² - [2 (R) - [1 (R または S) - (ヒドロキシカルバモイル) - 4-フェニルプチル] - 4-メチルパレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド;

化合物 H : N² - [2 (R) - [1 (R または S) - (ヒドロキシカルバモイル) - 2-スクシンイミドエチル] - 4-メチルパレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド。

【0085】式 I の化合物およびそれらの前述の塩類は、薬物として、例えば、製薬学的調製物の形態で使用できる。製薬学的調製物は、経口的に、例えば、錠剤、

被覆錠剤、糖衣剤、硬質および軟質のゼラチンのカプセル剤、溶液、乳濁液または懸濁液の形態で投与することができる。しかしながら、それらは、また、直腸内に、例えば、坐薬の形態で、あるいは非経口的に、例えば、筋肉内に、あるいは静脈内に、例えば、注射溶液の形態で実施することができる。

【0086】製剤学的調製物を調製するために、式 I の化合物およびそれらの前述の塩類は、治療学的に不活性な、無機または有機の担体で配合することができる。ラクトース、トウモロコシ澱粉またはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩類を、例えば、錠剤、被覆錠剤、糖衣剤および硬質ゼラチンカプセル剤ためのこのような担体として使用できる。軟質ゼラチンカプセル剤のために適当な担体は、例えば、植物性油、ワックス、脂肪、半固体および液体のポリオールなどである。活性物質の性質に依存して、担体は必要であるが、軟質ゼラチンの場合において一般に必要である。溶液およびシロップ剤の調製に適当な担体は、例えば、水、ポリオール、サッカロース、転化糖、グルコースなどである。注射溶液のために適当な担体は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油などである。坐薬に適当な担体は、例えば、天然油および硬化油、ワックス、半液体または液体のポリオールなどである。

【0087】製薬学的調製物は、また、防腐剤、可溶化剤、安定剤、温潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、香味剤、浸透圧変更塩類、被覆剤または酸化防止剤を含有することができる。

【0088】式 I の化合物またはそれらの上に定義した塩類および治療学的に不活性の担体を含有する薬物、ならびにこのような薬物を調製する方法は、また、本発明の目的である。この方法は、式 I の化合物またはそれらの上に定義した塩類を治療学的に不活性の担体および、必要に応じて、1または2以上の他の治療学的に活性な物質と一緒に、製剤学的形態にすることからなる。

【0089】前述したように、式 I の化合物およびそれらの上に定義した塩類は、変性の関節の病気の抑制または予防において、あるいは侵入性腫瘍、アテローム性動

25

麻痺または多発性硬化症の処置において使用することができる。投与量は広い限界内で変化することができるが、もちろん、各特定の場合における個々の要求に適合させる。一般に、大人への経口的投与の場合において、約5mg～約30mg、好ましくは約10mg～約15mgの一用量は適当であるが、ちょうど上に記載した上限は、必要とするとき、越えることができる。1日量は単一の投与量としてまたは分割した投与量で投与することができる。

【0090】次の実施例によって、本発明をさらに説明する。これらの実施例において、すべての温度はセ氏度である。

【0091】

【実施例】

実施例1

150mlのエタノール中の1.93gのN²-[2(R)-[ベンジルオキシカルバモイルメチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドの溶液を、590mgの5%の炭素担持パラジウムの存在下に1.5時間水素化した。触媒を濾過により除去し、そして溶液を蒸発させると、1.52gのN²-[2(R)-[ヒドロキシカルバモイルメチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体として得られた；

nmr (MeOD) : 4.22 (s, 1H) ; 3.0-2.9 (m, 1H) ; 2.73 (s, 3H) ; 2.3 (d, d, 1H, J=14.8) ; 2.16 (d, d, 1H, J=14.6) ; 1.62-1.42 (m, 2H) ; 1.24-1.13 (m, 1H) ; 0.99 (s, 9H) ; 0.94 (d, 3H) ; 0.88 (d, 3H) ; MS : 316 (M+H)⁺.

【0092】出発物質は次のようにして調製した：

(1) 3.3gの4-t-ブチル2(R)-イソブチルスクシネートおよび2.1gの(S)-t-ブチルグリシンメチルアミドを50mlのジメチルホルムアミド中に溶解し、そしてこの溶液を0℃に冷却した。2.66gのヒドロキシベンゾトリアゾールおよび3.25gのN, N'-ジシクロヘキシルカーボジイミドを添加した。この混合物を室温に加温し、そして一夜攪拌した。ジシクロヘキシル尿素を濾過により除去し、そしてこの混合物を蒸発させると、薄いオレンジ色の油状が得られ、これをジクロロメタン中に溶解した。有機相を5%のクエン酸溶液、5%の重炭酸ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を蒸発により除去すると、オレンジ色泡が得られた。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、3%のメタノール/ジクロロメタンで溶離すると、2.26gのN²-[2(R)-[ベンジルオキシカルバモイルメチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色泡として得られた；

26

nmr (CDC13) : 6.55-6.48 (m, 2H) ; 4.32 (d, 1H, J=10) ; 2.8 (d, 3H, J=5) ; 2.76-2.65 (m, 1H) ; 2.58 (d, d, 1H, J=15, 10) ; 2.34 (d, d, 1H, J=15.5) ; 1.6-1.45 (m, 2H) ; 1.43 (s, 9H) ; 1.3-1.27 (m, 1H) ; 1.0 (s, 9H) ; 0.9 (d, 3H, J=5) ; 0.86 (d, 3H, J=5)。

【0093】(1) N²-[2(R)-[t-ブトキシカルボニルメチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドを7mlの冰酢酸中に溶解し、そして10.5mlの冰酢酸中の4モルの臭化水素の溶液で処理した。室温において1.5時間攪拌した後、この混合物を蒸発させ、そして生ずるガムを各回100mlのトルエンで3回再蒸発させた。残留物をジエチルエーテル中に溶解し、そして5%の重炭酸ナトリウム溶液で2回抽出した。水性抽出液を塩酸でpH2に酸性化し、そしてジクロロメタンで2回抽出した。一緒にした有機抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、3.26gのN²-[2(R)-[カルボキシメチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが得られた。

【0094】(1) 2.4gの前述の白色泡を60mlの乾燥ジクロロメタン中に溶解し、そしてこの溶液を0℃に冷却した。0.65mlのビリジンおよび3.38gのジ(1-ベンゾトリアゾール)カーボネートを次いで順次に添加した。この混合物を0℃において1時間攪拌し、次いで1.18gのO-ベンジルヒドロキシルアミンを添加した。この溶液を室温に加温し、そして一夜攪拌した。この混合物を5%の重炭酸ナトリウム溶液、2モルの塩酸および飽和塩化ナトリウム溶液で3回抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、白色泡が得られた。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、2%のメタノール/ジクロロメタンで溶離すると、2.26gのN²-[2(R)-[ベンジルオキシカルバモイルメチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色泡として得られた；

nmr (CDC13) : 9.3 (s, 1H) ; 7.35 (s, 5H) ; 6.78 (d, 1H, J=8) ; 6.28 (br, s, 1H) ; 4.86 (s, 2H) ; 4.24 (d, 1H, J=8) ; 3.0-2.8 (m, 1H) ; 2.76 (d, 3H, J=5) ; 2.42-2.14 (m, 2H) ; 1.56-1.42 (m, 2H) ; 1.27-1.15 (m, 1H) ; 0.99 (s, 9H) ; 0.88 (d, 3H, J=6) ; 0.85 (d, 3H, J=6) ; MS : 406 (M+H)⁺.

【0095】実施例2

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法にお

27

いて、300mgのN¹-[2(RまたはS)-[1(S)-（ベンジルオキシカルバモイル）エチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、230mgのN¹-[2(RまたはS)-[1(S)-（ヒドロキシカルバモイル）エチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド、異性体1、が灰色の固体として得られ、そして300mgのN²-[2(RまたはS)-[1(S)-（ベンジルオキシカルバモイル）エチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド、異性体2、から、215mgのN²-[2(RまたはS)-[1(S)-（ヒドロキシカルバモイル）エチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド、異性体2、が灰色の固体として得られた。

【0096】これらの異性体のための核磁気共鳴および質量スペクトルは、次の通りである：

異性体1：

Nmr (CD₃OD) : 4.1 (s, 1H) ; 2.75 - 2.64 (m, 4H) ; 2.36 - 2.27 (m, 1H) ; 1.65 - 1.42 (m, 2H) ; 1.32 - 1.12 (m, 4H) ; 1.02 (s, 9H) ; 0.95 (d, 3H, J = 5) ; 0.9 (d, 3H, J = 5) ; MS : 330 (M+H)⁺。

【0097】異性体2：

Nmr (CD₃OD) : 4.27 (s, 1H) ; 2.72 - 2.62 (m, 4H) ; 2.32 - 2.22 (m, 1H) ; 1.58 - 1.45 (m, 1H) ; 1.43 - 1.28 (m, 1H) ; 1.13 - 1.05 (m, 4H) ; 1.02 (s, 9H) ; 0.89 (d, 3H, J = 5) ; 0.83 (d, 3H, J = 5) ; MS : 330 (M+H)⁺。

【0098】出発物質は次のようにして調製した：

(1) 18.78gのトリフルオロメタンスルホン酸無水物を、190mlのジクロロメタン中のベンジル(S)-ラクテートおよび3.51gのビリシンの攪拌した溶液に0℃において滴々添加した。この混合物を0℃においてさらに2.5時間攪拌し、次いで水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして体積を100mlに減少した。この溶液を、110mlのジメチルホルムアミド中の9.6gのジt-ブチルマロネートおよび1.33gの80%の水素化ナトリウムの攪拌した溶液に0℃において滴々添加した。この混合物を室温において72時間攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物を酢酸エチル中に溶解した。この溶液を5%の重炭酸ナトリウム溶液、水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、油が得られた。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、4.9gの1-ベンジル-4-t-ブチル-3-t-ブトキシカルボニル-3-イソブチル-2(S)-メチルスクシネートが油として得られた。

28

と、9.75gの1-ベンジル-3-t-ブトキシカルボニル-4-t-ブチル-2(S)-メチルスクシネートが黄色油として得られた；

nmr (CDC13) : 7.38 - 7.34 (m, 5H) ; 5.15 (dd, 2H, J = 20, 15) ; 3.55 (d, 1H, J = 15) ; 3.17 - 3.07 (m, 1H) ; 1.45 (s, 9H) ; 1.43 (s, 9H) ; 1.23 (d, 3H, J = 7) ; MS : 379 (M+H)⁺。

【0099】(1) 1.16gの80%の水酸化ナトリウムを、75mlのジメチルホルムアミド中の9.72gの1-ベンジル-3-t-ブトキシカルボニル-4-t-ブチル-2(S)-メチルスクシネートの攪拌した溶液に添加した。発泡が止んだ後、7.09gのヨウ化イソブチルを添加し、そして溶液を80℃において5時間攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物を酢酸エチル中に溶解した。この混合物を5%の重炭酸ナトリウム溶液、水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、油が得られた。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、4.9gの1-ベンジル-4-t-ブチル-3-t-ブトキシカルボニル-3-イソブチル-2(S)-メチルスクシネートが油として得られた；

nmr (CDC13) : 7.38 - 7.30 (m, 5H) ; 5.14 (d, d, 2H, J = 20, 12) ; 3.16 (q, 1H, J = 7) ; 1.92 - 1.7 (m, 3H) ; 1.45 (s, 18H) ; 1.34 (d, 3H, J = 7) ; 0.9 (d, 3H, J = 6) ; 0.86 (d, 3H, J = 6) ; MS : 435 (M+H)⁺。

【0100】(1) 6.67gの1-ベンジル-4-t-ブチル-3-t-ブトキシカルボニル-3-イソブチル-2(S)-メチルスクシネートを40mlのトリフルオロ酢酸と2時間攪拌し、この混合物を蒸発させ、そして残留物をトルエン中に溶解し、そして3時間還流加熱した。溶媒を蒸発により除去すると、4.2gの1-ベンジル-3(RS)-イソブチル-2(S)-メチルスクシネートが黄色油として得られた；Rf 0.83。

【0101】(1v) 実施例1の(1)～(11)に記載する方法に類似する方法において、5.3gの1-ベンジル-3(RS)-イソブチル-2(S)-メチルスクシネートから、2.4gのN¹-[2(RS)-[1(S)-（ベンジルオキシカルバモイル）エチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドがジアステレオマーの混合物として得られた。

【0102】異性体をダイナマックス(Dynamax) 60Aの調製用HPLCにより移動相としてn-ヘキサン中の10%のイソプロパノールを使用して15m 50 1/分の流速で分離した。908mgの異性体1(保持

29

時間14分) および300mgの異性体2(保持時間17分)が得られた。

【0103】これらの異性体のための核磁気共鳴および質量スペクトルは、次の通りである：

異性体1：

Nmr(CDCls) : 9.63(br, s, 1H); 7.43-7.30(m, 5H); 6.45-6.30(m, 2H); 4.35(br, s, 2H); 4.12(d, 1H, J=8); 2.66(d, 3H, J=5); 2.58-2.48(m, 1H); 2.43-2.30(m, 1H); 1.65-1.48(m, 2H); 1.3-1.2(m, 1H); 1.16(d, 3H, J=7); 1.02(s, 9H); 0.96-0.88(m, 6H); MS: 420(M+H)⁺.

【0104】異性体2：

Nmr(CDCls) : 9.43(s, 1H); 7.43-7.32(m, 5H); 6.85(d, 1H, J=9); 6.5(br, q, 1H, J=4); 4.93(s, 2H); 4.3(d, 1H, J=9); 2.74(d, 3H, J=4); 2.72-2.63(m, 1H); 2.43-2.33(m, 1H); 1.57-1.32(m, 2H); 1.18-1.05(m, 4H); 1.01(s, 9H); 0.85(d, 3H, J=7); 0.8(d, 3H, J=7); MS: 420(M+H)⁺.

【0105】実施例3

2m1の乾燥ジクロロメタン中の132mgのN²-[2(RまたはS)-[[[(RS)-(エトキシ)-[(5-プロモ-2,3-ジヒドロ-6-ヒドロキシー-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル]ホスフィニル]メチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドおよび2m1のトリフルオロ酢酸の混合物を、室温において一夜攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をメタノールおよびジクロロメタンの1:1混合物から2回蒸発させ、そして残留固体を乾燥ジエチルエーテル中の粉砕し、そして真空乾燥すると、90mgのN²-[2(RまたはS)-[[[(5-プロモ-2,3-ジヒドロ-6-ヒドロキシー-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが黄色固体として得られた；

nmr(d₆DMSO) : 8.68(d, 1H, J=8); 8.52(d, 1H, J=8); 8.49(s, 1H); 7.92-7.83(m, 2H); 7.63(d, 1H, J=10); 4.42(d, 2H, J=8); 4.15(d, 1H, J=10); 3.95-3.05(br); 2.95-2.8(m, 1H); 2.55(d, 3H, J=4); 2.12-1.98(m, 1H); 1.86-1.73(m, 1H); 1.55-1.32(m, 3

30

H); 0.96-0.75(m, 15H); MS: 624, 626.

【0106】出発物質は次のようにして調製した：

(1) 20mlのジクロロメタン中の1.37gの2(RまたはS)-[[[(RS)-(エトキシ)(フタルイミドメチル)ホスフィニル]メチル]-4-メチルパレリン酸を0℃に冷却した。次いで、0.29mlのビリジンおよび1.52gのジ(1-ベンゾトリアゾリル)カーボネートを順次に添加した。この混合物を0℃において1時間攪拌し、次いで0.52gの(S)-t-ブチルグリシンN-メチルアミドを添加した。この混合物を室温に加温し、そして一夜攪拌した。この溶液をジクロロメタンで希釈し、5%の重炭酸ナトリウム溶液で3回、2モルの塩酸で1回そして飽和塩化ナトリウム溶液で1回洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、3%のメタノール/ジクロロメタンで溶離すると、952mgのN²-[2(RまたはS)-[[[(RS)-(エトキシ)フタルイミドメチル](ホスフィニル)]メチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色泡として得られた；

nmr(CDCls) : 7.94-7.72(m, 4H); 6.85-6.55(m, 1H); 6.18-6.0(m, 1H); 4.3-4.05(m, 5H); 2.94-2.76(m, 4H); 2.36-2.13(m, 1H); 2.05-1.85(m, 2H); 1.7-1.58(m, 1H); 1.56-1.46(m, 1H); 1.45-1.26(m, 3H); 1.06-0.85(m, 1H); MS: 508(M+H)⁺.

【0107】(1) 10mlのエタノール中の820mgのN²-[2(RまたはS)-[[[(RS)-(エトキシ)フタルイミドメチル](ホスフィニル)]メチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドおよび0.23mlのヒドラジン水和物の溶液を、室温において一夜攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をトルエンから3回蒸発させた。残留物を10mlのジクロロメタンおよび0.4mlの冰酢酸の混合物中に溶解し、そしてこの溶液を室温において2時間攪拌した。この混合物を蒸発させ、そして残留物をジエチルエーテルと5%のクエン酸溶液との間に分配した。水性相をジエチルエーテルで洗浄し、濃アンモニア溶液で中和し、そして水性相をジクロロメタンで2回抽出した。有機抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させ、そして10mlのジクロロメタンの中に再溶解した。0.13mlのN-エチルモルホリンおよび300mgの4-ベンジルオキシー-1,8-ナフトン酸無水物を順次に添加し、そしてこの混合物を室温において2日間攪拌した。この溶液を2モルの塩酸、5%の重炭酸ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム

溶液で洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、3% のメタノール/ジクロロメタンで溶離すると、4.33mg の $N^{\delta}-[2(R\text{または}S)-[(R\text{S})-(エトキシ)6-\text{ベンジルオキシ}-2, 3-\text{ジヒドロ}-1, 3-\text{ジオキソ}-1\text{H}-\text{ベンズ}[d, e]\text{イソキノル}-2-\text{イル}\text{メチル}] \text{ホスフィニル}\text{メチル}] -4-\text{メチルパレリル}] -N^{\delta}$, 3-ジメチル-L-パリンアミドが黄色固体として得られた；

$\text{nmr}(\text{CDCl}_3)$: 8.68-8.58 (m, 3 H) ; 7.76-7.7 (m, 1 H) ; 7.56-7.4 (m, 4 H) ; 7.16 (d, d, 1 H, $J=8.4$), 7.08 (d, 0.6 H, $J=1.0$) ; 6.9 (d, 0.4, $J=1.0$) ; 6.23-5.96 (m, 1 H) ; 5.4 (s, 2 H) ; 4.78-4.7 (m, 1 H) ; 4.56-4.48 (m, 1 H) ; 4.34-4.15 (m, 3 H) ; 3.08-2.85 (m, 1 H) ; 2.8 (d, 1 H, $J=5$) ; 2.72 (d, 2 H, $J=5$) ; 2.45-2.28 (m, 1 H) ; 2.2-1.95 (m, 1 H) ; 1.8-1.66 (m, 2 H) ; 1.63-1.4 (m, 2 H) ; 1.34 (q, 2 H, $J=6$) ; 1.0 (s, 6 H) ; 0.95 (s, 3 H) ; 0.92-0.85 (m, 6 H) ; MS : 664 ($M+H$)⁺.

【0108】(111) 40ml のエタノール中の 4.00mg の $N^{\delta}-[2(R\text{または}S)-[(R\text{S})-(エトキシ)[6-\text{ベンジルオキシ}-2, 3-\text{ジヒドロ}-1, 3-\text{ジオキソ}-1\text{H}-\text{ベンズ}[d, e]\text{イソキノル}-2-\text{イル}\text{メチル}] \text{ホスフィニル}\text{メチル}] -4-\text{メチルパレリル}] -N^{\delta}$, 3-ジメチル-L-パリンアミドの溶液を、1.00mg の 10% の炭素担持パラジウム触媒の存在下に水素化した。触媒を濾過により除去し、濾液を蒸発させ、そして残留物をトルエンから 2 回蒸発させると、3.34mg の $N^{\delta}-[2(R\text{または}S)-[(R\text{S})-(エトキシ)[(2, 3-\text{ジヒドロ}-6-\text{ヒドロキシ}-1, 3-\text{ジオキソ}-1\text{H}-\text{ベンズ}[d, e]\text{イソキノル}-2-\text{イル}\text{メチル}] \text{ホスフィニル}\text{メチル}] -4-\text{メチルパレリル}] -N^{\delta}$, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体として得られた；

$\text{nmr}(\text{CDCl}_3)$: 11.1 (br s, 1 H) ; 8.38-8.32 (m, 1 H) ; 7.83-7.72 (m, 2 H) ; 7.23-6.95 (m, 3 H) ; 6.64-6.56 (m, 1 H) ; 6.06-5.9 (m, 1 H) ; 4.88-4.73 (m, 1 H) ; 4.45-4.26 (m, 2 H) ; 4.25-4.13 (m, 2 H) ; 3.05-2.9 (m, 1 H) ; 2.8-2.75 (m, 3 H) ; 2.72-2.52 (m, 1 H) ; 2.4-2.08 (m, 1 H) ; 1.8-1.4 (m, 6 H) ; 1.02-0.88 (m, 1.5 H) ; MS : 5.74 ($M+H$)⁺.

【0109】(1v) 10ml の乾燥ジクロロメタン中

の 3.00mg の $N^{\delta}-[2(R\text{または}S)-[(R\text{S})-(エトキシ)[(2, 3-\text{ジヒドロ}-6-\text{ヒドロキシ}-1, 3-\text{ジオキソ}-1\text{H}-\text{ベンズ}[d, e]\text{イソキノル}-2-\text{イル}\text{メチル}] \text{ホスフィニル}\text{メチル}] -4-\text{メチルパレリル}] -N^{\delta}$, 3-ジメチル-L-パリンアミドの溶液を 0℃ に冷却し、そして 2ml のジクロロメタン中の 8.3mg の臭素の溶液を添加した。10 分後、この溶液を 5% の亜炭酸ナトリウム溶液で 2 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発せると、3.50mg の $N^{\delta}-[2(R\text{または}S)-[(R\text{S})-(エトキシ)[(5-\text{プロモ}-2, 3-\text{ジヒドロ}-6-\text{ヒドロキシ}-1, 3-\text{ジオキソ}-1\text{H}-\text{ベンズ}[d, e]\text{イソキノル}-2-\text{イル}\text{メチル}] \text{ホスフィニル}\text{メチル}] -4-\text{メチルパレリル}] -N^{\delta}$, 3-ジメチル-L-パリンアミドが黄色固体として得られた；

$\text{nmr}(\text{CDCl}_3)$: 10.5-10.2 (br s, 1 H) ; 8.5-8.42 (m, 1 H) ; 8.3 (d, 1 H, $J=9$) ; 7.53-7.46 (m, 1 H) ; 6.95 (d, 0.6 H, $J=8$) ; 6.68 (d, 0.4 H, $J=8$) ; 6.02-5.85 (m, 1 H) ; 4.92-4.77 (m, 1 H) ; 4.46-4.22 (m, 4 H) ; 3.08-2.95 (m, 1 H) ; 2.83 (d, 3 H, $J=5$) ; 2.7-2.51 (m, 1 H) ; 2.43-2.12 (m, 1 H) ; 1.84-1.45 (m, 8 H, (6H+H₂O)) ; 1.06-0.92 (m, 1.5 H) ; MS : 651, 653.

【0110】実施例 4

実施例 3 の最初の節に記載する方法に類似する方法において、6.00mg の $N^{\delta}-[2(R\text{または}S)-[(R\text{S})-(エトキシ)[(2, 3-\text{ジヒドロ}-6-\text{ヒドロキシ}-1, 3-\text{ジオキソ}-1\text{H}-\text{ベンズ}[d, e]\text{イソキノル}-2-\text{イル}\text{メチル}] \text{ホスフィニル}\text{メチル}] -4-\text{メチルパレリル}] -N^{\delta}$, 3-ジメチル-L-パリンアミドの溶液を、1.00mg の 10% の炭素担持パラジウム触媒の存在下に水素化した。触媒を濾過により除去し、濾液を蒸発させ、そして残留物をトルエンから 2 回蒸発させると、3.34mg の $N^{\delta}-[2(R\text{または}S)-[(R\text{S})-(エトキシ)[(2, 3-\text{ジヒドロ}-6-\text{ヒドロキシ}-1, 3-\text{ジオキソ}-1\text{H}-\text{ベンズ}[d, e]\text{イソキノル}-2-\text{イル}\text{メチル}] \text{ホスフィニル}\text{メチル}] -4-\text{メチルパレリル}] -N^{\delta}$, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体として得られた；

$\text{nmr}(\text{d}_6\text{DMSO})$: 11.98 (br s, 1 H) ; 8.56 (d, 1 H, $J=8$) ; 8.52 (d, 1 H, $J=8$) ; 8.4 (d, 1 H, $J=8$) ; 7.9 (q, 1 H, $J=5$) ; 7.8 (t, 1 H, $J=6$) ; 7.63 (d, 1 H, $J=1.0$) ; 7.18 (d, 1 H, $J=8$) ; 4.44 (d, 2 H, $J=9$) ; 4.15 (d, 1 H, $J=1.0$) ; 4.10-3.10 (br s) ; 2.95-2.82 (m, 1 H) ; 2.56 (d, 3 H, $J=5$) ; 2.12-2.0 (m, 1 H) ; 1.85-1.72 (m, 1 H) ; 1.55-1.32 (m, 3 H) ; 0.8

33

6 - 0.78 (m, 15 H) ; MS : 546 (M+H)⁺.

【0111】実施例5

2モルのアミノ酸中の4モルの臭化水素酸中の550mgのN¹- (N-ベンジルオキシカルボニル-4-アミノブチル)-N²- [2 (RまたはS) - [[(RS)- (エトキシ)- [(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドの溶液を、室温において1時間攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留油をトルエンから蒸発させた。メタノール、次いでジエチルエーテルを添加し、形成した沈澱を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、そして真空乾燥すると、462mgのN¹- (4-アミノブチル)-N²- [2 (RまたはS) - [[(RS)- (エトキシ)- [(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドハイドロプロミドが薄いオレンジ色の固体として得られた：

nmr (d₆DMSO) : 8.53 (t, 4 H, J=7) ; 8.04 (t, 1 H, J=5) ; 7.94 (t, 2 H, J=7) ; 7.72 (br s, 2 H) ; 7.65 (d, 1 H, J=9) ; 5.26 (br s) ; 4.48 (d, 2 H, J=9) ; 4.15 (d, 1 H, J=9) ; 3.15-2.72 (m, 5 H) ; 2.16-2.0 (m, 1 H) ; 1.9-1.75 (m, 1 H) ; 1.58-1.35 (m, 7 H) ; 0.92-0.78 (m, 15 H) ; MS : 586 (M+H)⁺.

【0112】出発物質は次のようにして調製した：

(1) 100mlの乾燥ジクロロメタン中の5gのN-(t-ブトキシカルボニル)-t-ブチルグリシンおよび1.75mlのビリジンの溶液を0℃に冷却し、そして9.14gのジ(1-ベンゾトリアゾリル)カーボネートを攪拌しながら添加した。1時間後、10mlのジクロロメタン中の5.42gのN¹-ベンジルオキシカルボニル-1, 4-ジアミノブタンおよび1.75mlのビリジンの溶液を添加し、そしてこの混合物を室温において一夜攪拌した。この混合物を5%の重炭酸ナトリウム溶液で2回、2モルの塩酸で1回そして水で1回洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を蒸発により除去すると、8.4gのN¹- (4- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) ブチル)-N²- (t-ブトキシカルボニル)-3-メチルバリンアミドが白色泡として得られた：

nmr (CDCl₃) : 7.35 (s, 5 H) ; 6.38 (br s, 1 H) ; 5.4-5.08 (m, 4 H) ; 3.97-3.83 (m, 1 H) ; 3.30-3.1 (m, 4 H) ; 1.5 (br s, 4 H) ; 1.42 (s, 9

34

H) ; 0.96 (s, 9 H) ; MS : 436 (M+H)⁺.

【0113】(1) 50mlの4モルの塩酸/酢酸エチル中の1.6gのN¹- (4- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) ブチル)-N²- (t-ブトキシカルボニル)-3-メチルバリンアミドの溶液を室温において2時間攪拌した。溶媒を蒸発により除去すると、1.42gの白色泡が得られ、次いでこれを実施例3 (1)に記載する方法に類似する方法で1.58gのN¹- [2 (RまたはS) - [[(RS)- (エトキシ)- [(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] -4-メチルビバリン酸と反応させると、1.45gのN¹- (N-ベンジルオキシカルボニル-4-アミノブチル)-N²- [2 (RまたはS) - [[(RS)- (エトキシ)- [(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル]-4-メチルバレリル]-3-メチル-L-バリンアミドが白色泡として得られた；

nmr (CDCl₃) : 8.64 (d, 2 H, J=6) ; 8.27-8.22 (m, 2 H) ; 7.82-7.74 (m, 2 H) ; 7.38-7.27 (m, 5 H) ; 6.77 (d, 0.33 H, J=9) ; 6.84 (d, 0.66 H, J=9) ; 6.25 (br s, 0.33 H) ; 6.07 (br s, 0.66 H) ; 5.13-4.95 (m, 3 H) ; 4.78-4.67 (m, 1 H) ; 4.55-4.43 (m, 1 H) ; 4.3-4.06 (m, 3 H) ; 3.29-3.07 (m, 4 H) ; 3.05-2.8 (m, 1 H) ; 2.43-2.26 (m, 1 H) ; 2.17-1.94 (m, 1 H) ; 1.78-1.62 (m, 3 H) ; 1.6-1.25 (m, 8 H) ; 1.0-0.83 (m, 15 H) ; MS : 749 (M+H)⁺.

【0114】実施例6

20mlの80%のアミノ酸中の300mgのN¹- (4-ニトログアニジノブチル)-N²- [2 (RまたはS) - [[(RS)- (エトキシ)- [(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル]-4-メチルバレリル]-3-メチル-L-バリンアミドの溶液を、30mgの10%の炭素担持パラジウム触媒の存在下に水素化した。触媒を濾過により除去し、濾液を蒸発乾固し、残留物を5mlのジクロロメタンおよび5mlのトリフルオロ酢酸中に溶解し、そしてこの溶液を室温において一夜攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物を2mlのメタノールおよび2mlのジクロロメタンから2回そして2mlのジクロロメタンから2回蒸発させた。残留固体をジエチルエーテルで粉碎し、濾過し、そして真空乾燥すると、180mgのN¹- (4-グアニジノブチル)-N²- [2 (RまたはS) - [[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-

35

1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル]ホスフィニル)メチル]-4-メチルバレリル]-3-メチル-L-パリンアミドトリフルオロアセテートが得られた;

nmr (d₆DMSO) : 8.53 (t, 4H, J=8) ; 8.03 (t, 1H, J=7) ; 7.92 (t, 2H, J=8) ; 7.75 (br. s, 1H) ; 7.1 (br. s, 3H) ; 4.42 (d, 2H, J=10) ; 4.07 (d, 1H, J=7) ; 3.14-2.72 (m, 5H) ; 2.12-1.98 (m, 1H) ; 1.85-1.72 (m, 1H) ; 1.6-1.25 (m, 8H) ; 0.95-0.7 (m, 15H) ; MS : 629 (M+H)⁺.

【0115】出発物質は次のようにして調製した:

(1) 10mlのエタノール中の1gのN¹- (N-ベンジルオキシカルボニル-4-アミノブチル)メチルパリンアミドの溶液を、100mgの5%の炭素担持パラジウム触媒の存在下に1時間水素化した。触媒を濾過により除去し、342mgの3,5-ジメチル-N-ニトロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシミドアミドを濾液に添加し、そしてこの混合物を12時間還流加熱した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をジクロロメタン中に溶解した。この溶液を2モルの塩酸および5%の重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、白色泡が得られた。これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、5%のメタノール/ジクロロメタンで溶離すると、538mgのN¹- (t-ブトキシカルボニル)-N¹- [4-(ニトログアニジノ)ブチル]-3-メチルパリンアミドが白色泡として得られた;

nmr (CDCl₃) : 8.55 (br. s, 1H) ; 7.68 (br. s, 2H) ; 6.66 (br. s, 1H) ; 5.26 (br. s, 1H) ; 3.95 (br. s, 1H) ; 3.55-3.2 (m, 4H) ; 1.66-1.54 (m, 4H) ; 1.43 (s, 9H) ; 1.0 (s, 9H) ; MS : 389 (M+H)⁺.

【0116】(1) 500mgのN¹- (t-ブトキシカルボニル)-N¹- [4-(ニトログアニジノ)ブチル]-3-メチルパリンアミドを、実施例3(1)に記載する方法に類似する方法で、554mgの2(RまたはS)-[[(RS)-エトキシ][(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル]ホスフィニル]メチル]-4-メチルビパリン酸と反応させると、322mgのN¹- (4-ニトログアニジノブチル)-N²- [2(RまたはS)-[[(RS)-エトキシ][(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル]ホスフィニル]メチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色泡として得られた;

nmr (CDCl₃) : 8.62 (d, 2H, J=7) ;

50

36

8.32-8.25 (m, 2H) ; 7.83-7.75 (m, 2H) ; 7.55 (br. 1H) ; 7.15-6.88 (m, 2H) ; 4.84-4.72 (m, 1H) ; 4.52-4.4 (m, 1H) ; 4.3-4.15 (m, 3H) ; 3.48 (q, 2H, J=7) ; 3.3-2.8 (m, 3H) ; 2.5-2.22 (m, 2H) ; 1.6-1.18 (m, 14H) ; 1.02-0.8 (m, 15H) ; MS : 702 (M+H)⁺.

【0117】実施例7

1mlの冰酢酸および4mlの冰酢酸中の45%の臭化水素中の500mgの[N¹- [2(RまたはS)-[[(RS)-エトキシ][(2,3-ジヒドロ-1H-ベンズ[d, e]イソキノリン-2-イル)ペンチル]ホスフィニル]メチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドの溶液を、室温において4時間攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をトルエンから2回蒸発させると、薄い黄色粉末がジアステレオマーの混合物として得られた。ジア

20ステレオマーをスフェンソープ(Sphensorb)S5カラムの逆相調製用HPLCにより50%のメタノール/0.05モルのアンモニウムホルメートを移動相として使用して8ml/分の流速で分離すると、次のものが得られた:

(1) 78mgのN¹- [2(RまたはS)-[[(5-アミノ-1(RまたはS)-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンズ[d, e]イソキノリン-2-イル)ペンチル] (ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド、異性体1; 保持時間22分; nmr (CD₃OD) : 8.56 (d, 1H, J=6) ; 8.50 (d, 1H, J=6) ; 8.32 (t, 2H, J=7) ; 7.81 (t, 1H, J=7) ; 7.73 (t, 1H, J=7) ; 5.36-5.25 (m, 1H) ; 4.16 (s, 1H) ; 3.02-2.82 (m, 3H) ; 2.7 (s, 3H) ; 2.48-2.33 (m, 1H) ; 2.2-1.98 (m, 3H) ; 1.78-1.64 (m, 3H) ; 1.60-1.35 (m, 4H) ; 0.97 (s, 9H) ; 0.9 (d, 3H, J=6) ; 0.85 (d, 3H, J=6) ; MS : 601 (M+H)⁺; および

(2) 70mgのN¹- [2(RまたはS)-[[(5-アミノ-1(RまたはS)-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンズ[d, e]イソキノリン-2-イル)ペンチル] (ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド、異性体2; 保持時間34分; nmr (CD₃OD) : 8.58 (d, 2H, J=7) ; 8.36-8.29 (m, 2H) ; 7.85-7.75 (m, 2H) ; 5.4-5.26 (m, 1H) ; 4.18 (s, 1H) ; 2.96-2.84 (m, 3H) ; 2.68 (s, 3

37

H) ; 2.47 - 2.32 (m, 2H) ; 2.19 - 2.04 (m, 1H) ; 1.92 - 1.65 (m, 4H) ; 1.63 - 1.37 (m, 4H) ; 1.01 (s, 9H) ; 0.87 (t, 6H, J = 6) ; MS : 601 (M+H)⁺.

【0118】出発物質は次のようにして調製した：

(1) 100mlのトルエン中の11.7gのベンジル2-(RまたはS)-[[エトキシホスフィニル)メチル]-4-メチルパレレートおよび13.0gの5-フタルイミド-ベンタン-1-アルの溶液を4.7mlの

1, 1, 3, 3-テトラメチルグルアジニンで処理し、そしてこの混合物を室温において12時間攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル/n-ヘキサン(3:1)で溶離すると、8.8gの白色泡が得られた。この泡を150mlのエタノール中に溶解し、2.36mlのヒドラジン水和物を添加し、そしてこの混合物を室温において一夜攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をジクロロメタン中に溶解した。5mlの冰酢酸を添加し、そしてこの混合物を室温において1時間攪拌した。次いで、この混合物を濾過し、蒸発乾固し、そして残留物をジエチルエーテルと2モルの塩酸との間に分配した。水性相を濃アンモニア溶液で塩基性とし、そしてジクロロメタンで3回抽出した。一緒にした抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させ、そして100mlのジオキサンおよび100mlの水中に溶解した。2.49gの重炭酸ナトリウム、次いで3.87gのジt-ブチルジカーボネートを添加し、そしてこの混合物を室温において一夜攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物を水と酢酸エチルとの間に分配した。有機相を5%のクエン酸溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させ、そして100mlの乾燥ジクロロメタン中に再溶解した。この溶液を0℃に冷却し、10.93mlのビリジンで処理し、次いで1.58mlのメタンスルホニルクロライドで滴々処理した。得られた混合物を0℃において2時間攪拌し、次いで室温において一夜攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル/n-ヘキサン(3:1)で溶離すると、5.5gのベ

ンジル2-(RまたはS)-[[(RS)-エトキシ)[1-(RS)-メタンスルホニルオキシ-5-(t-ブトキシカルボニルアミノ)ベンチル]ホスフィニル]メチル]-4-メチルパレレートが白色泡として得られた。

【0119】上のベンジルエステルを100mlのジメチルホルムアミド中に溶解し、そして1.21gのナトリウムアシドをこの溶液に添加した。この混合物を70℃に48時間加熱し、溶媒を蒸発により除去し、そして残留物を50mlのジクロロメタン中に溶解した。有機

38

層を50mlの重炭酸ナトリウム溶液および50mlの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、黄色油が得られた。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル/n-ヘキサン(3:1)で溶離すると、3.65gのベンジル2-(RまたはS)-[[[(RS)-エトキシ)[1-(RS)-アジド-5-t-ブトキシカルボニルアミノベンチル]ホスフィニル]メチル]-4-メチルパレレートが灰色の泡として得られた；

nmr(CDCls) : 7.37 (s, 5H) ; 5.2 - 5.1 (m, 2H) ; 4.56 (brs, 1H) ; 4.17 - 4.03 (m, 2.5H) ; 3.43 - 3.33 (m, 0.5H) ; 3.25 - 3.05 (m, 2H) ; 3.02 - 2.87 (m, 1H) ; 2.39 - 2.15 (m, 1H) ; 1.98 - 1.75 (m, 2H) ; 1.7 - 1.23 (m, 20H) ; 0.92 (d, 3H, J = 6) ; 0.87 (d, 3H, J = 6) ; MS : 539 (M+H)⁺.

【0120】(1i) 2.04mlの1,3-プロパンジオールを、80mlのメタノール中の3.65gのベンジル2-(RまたはS)-[[[(RS)-エトキシ)[1-(RS)-アジド-5-t-ブトキシカルボニルアミノベンチル]ホスフィニル]メチル]-4-メチルパレレートおよび2.83mlのトリエチルアミンの攪拌した溶液に滴々添加した。この混合物を室温において一夜攪拌し、溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、4%のメタノール/ジクロロメタンで溶離すると、3.25gのベンジル2-(RまたはS)-[[[(RS)-エトキシ)[1-(RS)-アミノ-5-t-ブトキシカルボニルアミノベンチル]ホスフィニル]メチル]-4-メチルパレレートが灰色の泡として得られた；

nmr(CDCls) : 7.36 (s, 5H) ; 5.2 - 5.08 (m, 2H) ; 4.6 (brs, 1H) ; 4.2 - 3.98 (m, 2H) ; 3.17 - 3.08 (m, 2H) ; 3.0 - 2.76 (m, 2H) ; 2.4 - 2.13 (m, 1H) ; 2.0 - 1.25 (m, 2.5H) ; 0.98 - 0.86 (m, 6H) ; MS : 513 (M+H)⁺.

【0121】(1i) 50mlのジメチルホルムアミド中の3.25gのベンジル2-(RまたはS)-[[[(RS)-エトキシ)[1-(RS)-アミノ-5-t-ブトキシカルボニルアミノベンチル]ホスフィニル]メチル]-4-メチルパレレートおよび1.52gの1,8-ナフタリン環無水物の溶液を、0.96mlの1,1,3,3-テトラメチルグルアジニンで処理した。この混合物を50℃に48時間加熱し、溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をジクロロメタン中に溶解した。この溶液を2モルの塩酸、5%の重炭酸ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫

酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、黄色ガムが得られた。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、2%のメタノール/ジクロロメタンで溶離すると、1.78 g のベンジル 2-(R または S)-[[エトキシ] [5-t-ブトキシカルボニルアミノ-1-(RS)- (2,3-ジヒドロ-1H-ベンズ[d, e]イソキノリン-2-イル) ベンチル] ホスフィニル] メチル]-4-メチルバレートが黄色泡として得られた。

【0122】上のベンジルエステルを 20 ml のイソブロパノール中に溶解し、そしてこの溶液を 300 mg の 10% の炭素担持パラジウムの存在下に水素化した。触媒を濾過により除去し、滤液を蒸発させ、残留物を乾燥ジクロロメタン中に溶解し、そして 0°C に冷却した。この溶液を 0.2 ml のピリジンで、次いで 1.09 g のジ(1-ベンゾトリアゾリル)カーボネートで処理した。この混合物を 0°C において 1 時間攪拌し、次いで 1 ml のジクロロメタン中の 0.4 g の N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドの溶液を添加した。この混合物を 0°C において 2 時間攪拌し、次いで室温において一夜攪拌した。この混合物をジクロロメタンで希釈し、5% の重炭酸ナトリウム溶液で 3 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、黄色泡が得られた。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、3% のメタノール/ジクロロメタンで溶離すると、1.12 g の [N¹-[2(R または S)- (エトキシ) [5-t-ブトキシカルボニルアミノ-1-(RS)- (2,3-ジヒドロ-1H-ベンズ[d, e]イソキノリン-2-イル)-2-ヒドロキシエチル] ホスフィニル] メチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが淡黄色泡として得られた；

nmr (CDCl₃) : 8.66-8.46 (m, 2 H) ; 8.3-8.22 (m, 2 H) ; 7.83-7.72 (m, 2 H) ; 7.12-6.73 (m, 1 H) ; 6.28-6.17 (m, 1 H) ; 5.68-5.4 (m, 1 H) ; 4.6-4.48 (m, 1 H) ; 4.3-4.06 (m, 3 H) ; 3.1-2.96 (m, 2 H) ; 2.93-2.73 (m, 4 H) ; 2.6-2.04 (m, 3 H) ; 1.78-1.3 (m, 18 H) ; 1.28-0.82 (m, 15 H) ; MS : 729 (M+H)⁺。

【0123】実施例 8

実施例 3 の最初の節に記載する方法に類似する方法において、120 mg の N¹-[2(R または S)- [[(RS)- (エトキシ) [1(RS)- (2,3-ジヒドロ-1H-ベンズ[d, e]イソキノリン-2-イル)-2-ヒドロキシエチル] ホスフィニル] メチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、105 mg の N²-[2(R または S)- [[1(RS)- (2,3-ジヒドロ-1H-ベンズ[d, e]イソキノリン-2-イル)-2-ヒドロキシエチル] ホスフィニル] メチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドがジアステレオマーの 2:1 混合物として白色泡として得られた；

ドロキシエチル] ホスフィニル] メチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドがジアステレオマーの 2:1 混合物として白色泡として得られた；

nmr (CD₃OD) : 8.78-8.66 (m, 2 H) ; 8.43-8.35 (m, 2 H) ; 7.90-7.8 (m, 2 H) ; 5.93-5.8 (m, 0.5 H) ; 5.72-5.6 (m, 0.5 H) ; 5.15-5.06 (m, 1 H) ; 4.32-4.13 (m, 2 H) ; 3.13-2.9 (m, 1 H) ; 2.72 (s, 3 H) ; 2.64-1.95 (m, 3 H) ; 1.72-1.37 (m, 3 H) ; 1.05-0.84 (s, 15 H) ; MS : 558 (M+H)⁺。

【0124】出発物質は次のようにして調製した：

実施例 7 (1) ~ (111) に記載する方法に類似する方法において、1-ジフェニル-t-ブチルシリルオキシエタン-1-アルから、N¹-[2(R または S)- [[(RS)- (エトキシ) [1(RS)- (2,3-ジヒドロ-1H-ベンズ[d, e]イソキノリン-2-イル)-2-ヒドロキシエチル] ホスフィニル] メチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色泡として得られた；

nmr (CDCl₃) : 8.66-8.58 (m, 2 H) ; 8.3-8.23 (m, 2 H) ; 7.83-7.75 (m, 2 H) ; 6.99-6.8 (m, 1 H) ; 6.11-5.9 (m, 1 H) ; 5.8-5.57 (m, 1 H) ; 4.58-4.35 (m, 1 H) ; 4.32-4.05 (m, 4 H) ; 3.52 (br s, 0.5 H) ; 3.16 (br s, 0.5 H) ; 2.96-2.72 (m, 4 H) ; 2.7-2.3 (m, 2 H) ; 2.25-1.92 (m, 1 H) ; 1.55-1.23 (m, 5 H) ; 1.05-0.82 (m, 15 H) ; MS : 588 (M+H)⁺。

【0125】実施例 9

実施例 7 の最初の節に記載する方法に類似する方法において、250 mg の N¹-[2(R または S)- [[(RS)- (エトキシ) [3-t-ブトキシカルボニル-1(RS)- (2,3-ジヒドロ-1H-ベンズ[d, e]イソキノリン-2-イル)-2-ヒドロキシエチル] ホスフィニル] メチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、205 mg の N²-[2(R または S)- [[3-アミノ-1(RS)- (2,3-ジヒドロ-1H-ベンズ[d, e]イソキノリン-2-イル)-2-ヒドロキシエチル] ホスフィニル] メチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドがジアステレオマーの 1:1 混合物として白色泡として得られた；

nmr (CD₃OD) : 8.55 (t, 2 H, J=7) ; 8.34 (d, 2 H, J=7) ; 7.82-7.74 (m, 2 H) ; 5.42-5.26 (m, 1 H) ; 4.3

41

4 (d, 1 H, J = 5) ; 3.02 - 2.85 (m, 3 H) ; 2.63 - 2.44 (m, 5 H) ; 2.42 - 2.14 (m, 2 H) ; 2.01 - 1.98 (m, 1 H) ; 1.65 - 1.3 (m, 3 H) ; 0.95 - 0.76 (m, 1 5 H) ; MS : 573 (M+H)⁺.

【0126】実施例7 (1) ~ (111) に記載する方法に類似する方法において、3-(t-ブトキシカルボニルアミノ) プロパン-1-アルから、N²-[2 (R またはS) - [[(RS) - (エトキシ) [3-t-ブトキシカルボニルアミノ-1 (RS) - (2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズ [d, e] イソキノリン-2-イル) プロピル] ホスフィニル] メチル] - 4-メチルパレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドがジアステロマーの1:1混合物として白色泡として得られた；

nmr (CDCl₃) : 8.63 - 8.56 (m, 2 H) ; 8.3 - 8.22 (m, 2 H) ; 7.85 - 7.74 (m, 2 H) ; 7.07 (d, 0.5 H, J = 9) ; 6.92 (d, 0.5 H, J = 9) ; 6.71 (br. q, 0.5 H, J = 4) ; 6.17 (br. q, 0.5 H, J = 4) ; 5.57 - 5.4 (m, 1 H) ; 5.2 (br. t, 1 H, J = 5) ; 4.3 - 4.07 (m, 3 H) ; 3.49 (br. s, 1 H) ; 3.02 - 2.46 (m, 5 H) ; 2.4 - 2.22 (m, 1 H) ; 2.18 - 2.06 (m, 1 H) ; 1.89 - 1.56 (m, 4 H) ; 1.46 - 1.32 (m, 12 H) ; 1.06 - 0.86 (m, 15 H) ; MS : 701 (M+H)⁺.

【0127】実施例10

25m1のトルエン中の0.276 gの[2 (R またはS) - [[(R) - (ベンジルオキシホルムアミド) [[2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] - 4-メチルビパリン酸および0.144 gのL-2-(t-ブチル)グリシンメチルアミドの混合物を、空素雰囲気中で7時間還流(浴温度140°C) 加熱した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物を0.3 gのトリフルオロ酢酸を含有する15m1のジクロロメタン中に溶解し、そして再蒸発させた。10m1のエタノールからさらに2回蒸発させた後、残留物を4m1のエタノール中に溶解し、そして生成物を10m1の水を徐々に添加して沈殿させた。0.26 gのN²-[2 (R またはS) - [[(R) - (ベンジルオキシホルムアミド) [[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] - 4-メチルパレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS : 679 (M+H)⁺.

【0128】出発物質は次のようにして調製した：

(1) 19.8 gの結晶黄次亜リン酸および36 gのト

42

リメチルオルトホルムートの混合物を空素雰囲気下に室温において1.5時間攪拌した。27.6 gのジエチルアセトアミドメチレンマロネートをこの溶液に添加し、そしてこの混合物を0°Cに冷却した。次いで、20m1のジクロロメタン中の11.5 gの1, 1, 3, 3-テトラメチルグアジニンを添加し、その間温度を0~10°Cに維持した。添加が完結したとき、この混合物を室温において3時間攪拌し、次いでジクロロメタンで希釈し、そして250m1の塩酸と氷との混合物上に注いだ。有機相を分離し、そして水性相をジクロロメタンで3回抽出した。有機溶液と一緒にし、そして蒸発すると、40 gの淡黄色油が得られ、これを70m1のジクロロメタンと60m1のトリフルオロ酢酸との混合物中に溶解した。トルエンを残留物に添加し、そして得られた溶液を蒸発させた。残留物をエーテル中に溶解し、そして24時間放置して結晶化した。固体を濾過し、そして真空乾燥すると、29.34 gのジエチル2-[アセトアミド] (ヒドロキシホスフィニル) メチルマロネートが白色固体の形態で得られた、融点113~114°C。

【0129】(11) 12.0 gのジエチル2-[アセトアミド] (ヒドロキシホスフィニル) メチルマロネートを100m1の乾燥ジメチルスルホキシド中に溶解し、そしてこの溶液を空素雰囲気下に10°Cに冷却した。3.2 gの鉱油中の60%の水素化ナトリウムを添加し、この混合物を室温において2時間攪拌し、そして8 gのヨウ化イソブチルを添加した。この混合物を室温において暗所で20時間攪拌し、そして20m1の冰酢酸を添加した。揮発性物質を高い真空中の蒸発により除去し、そして生ずる半固体の残留物を15m1の50%の次亜リン酸を含有する100m1の水中に溶解した。この溶液を酢酸エチルで8回抽出し、そして一緒にした抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして蒸発させた。残留物をジクロロメタン中に溶解し、そしてこの溶液を順次に水および饱和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。ジクロロメタンを硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させ、そして残留物をジエチルエーテル/ナーケサンから結晶化すると、6.28 gのジエチル2-[アセトアミド] (ヒドロキシホスフィニル) メチル-2-イソブチルマロネートが白色固体の形態で得られた；MS : 52 (M+H)⁺.

【0130】前節からの一時にした水および塩化ナトリウムの洗浄液をジクロロメタンで抽出すると、溶媒の蒸発およびジエチルエーテル/ナーケサンからの結晶化後、さらに1.68 gの生成物が得られた。

【0131】(11) 1.5 gのS-(-)-α-メチルベンジルアミンおよび0.2 gの水を、50m1のジエチルエーテル中の3.51 gのジエチル2-[アセトアミド] (ヒドロキシホスフィニル) メチル-2-イソブチルマロネートの攪拌した懸濁液に添加した。

この混合物を攪拌しそして4時間放置して結晶化させた。白色固体を集め、そして0.2gの水を含有する50mlの酢酸エチルから再結晶化させた。1.7gのジエチル2-[*(R)*-(アセトアミド)(ヒドロキシホスフィニル)メチル]-2-イソブチルマロネート1(S)-フェニルエチルアミンが白色固体の形態で得られた: $[\alpha]^{20}_{D,50} = -13.3^\circ$ ($c = 0.5\%$ 、メタノール中)。

[0132] 150mlの酢酸エチル中の15gの前の塩の懸濁液を200mlの4%の水性炭酸水素ナトリウム溶液と震盪して、すべての固体を溶解させた。水性相を分離し、そして酢酸エチル相を4%の炭酸水素ナトリウム溶液で2回抽出した。一緒にした水性抽出液を濃塩酸でpH1以下に酸性化し、そしてジクロロメタンで8回抽出した。一緒にした抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、無色のガムが得られ、これをジエチルエーテル/n-ヘキサンから結晶化した。2時間後、固体を集め、そして乾燥すると、10.1gのジエチル2-[*(R)*-(アセトアミド)(ヒドロキシホスフィニル)メチル]-2-イソブチルマロネートが白色結晶の形態で得られた; 酸点105-106°C; $[\alpha]^{20}_{D,50} = -8.1^\circ$ ($c = 0.5\%$ 、メタノール中)。

(1v) 20mlの乾燥クロロホルム中の0.58gのN-臭素メチル-1,8-ナフタルイミドおよび0.7gのジエチル2-[*(R)*-(アセトアミド)(ヒドロキシホスフィニル)メチル]-2-イソブチルマロネートの混合物を、10mlの1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザンおよび10mlのビス(トリメチルシリル)アセトアミドで処理した。この混合物を窒素雰囲気下に50°Cで20時間攪拌し、冷却し、そして2モルの塩酸および冰の混合物中に注いだ。震盪後、クロロホルム相を分離し、そして水性相をクロロホルムで2回抽出した。抽出液を一緒にし、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、残留物が得られ、これをシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン/メタノール/酢酸/水(240:24:3:2)で溶離した。生成物を酢酸エチルから結晶化後、0.64gのジエチル2-[*(R)*-(アセトアミド)[[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシホスフィニル)メチル]-2-イソブチルマロネートが灰色の粉末の形態で得られた、酸点202-203°C。

[0133] (v) 2.8gのジエチル2-[*(R)*-(アセトアミド)[[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシホスフィニル)メチル]-2-イソブチルマロネートを、0.09gの水および0.88gの塩化リチウムを含有する25mlのジメチ

ルスルホキシド中に溶解した。この混合物を180°Cに攪拌しながら窒素雰囲気下に3.5時間加熱した。冷却後、この混合物を150mlの2モルの塩酸中に注ぎ、そしてジクロロメタンで4回抽出した。一緒にした抽出液を水で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、オレンジ色の泡が得られ、これをシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン/メタノール/酢酸/水(120:15:3:2)で溶離した。2.03gのエチル2(*R*またはS)-[*(R)*-(アセトアミド)[[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシホスフィニル)メチル]-4-メチルバレレートが得られ、これを27mlの酢酸、24.5mlの濃塩酸および16mlの水の混合物中に溶解した。この溶液を還流下に8時間加熱し、冷却し、そして蒸発させた。残留物をトルエン中の10%のメタノールの存在下に数回蒸発させ、そして得られた残留物をアセトニトリルで粉碎した。1.6gの2(*R*またはS)-[*(R)*-(アミノ)[[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシホスフィニル)メチル]-4-メチルビパリン酸が得られ、これを120mlの水および20mlのテトラヒドロフランの混合物の中に懸濁した。3.4gの炭酸カリウムおよび2.34mlのベンジルクロロホルムートを添加し、そしてこの混合物を室温において窒素雰囲気下に20時間攪拌した。100mlのジクロロメタン中の10%のメタノールを添加し、そして水性層のpHを濃塩酸の添加により1より小さく調節した。有機相を分離し、そして水性相をジクロロメタンで3回抽出した。一緒にした有機溶液を水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し、そして褐色残留物が得られ、これを酢酸エチル/ジエチルエーテルから結晶化すると、1.2gの2(*R*またはS)-[*(R)*-(ベンジルオキシアミノ)[[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシホスフィニル)メチル]-4-メチルビパリン酸が灰色の固体の形態で得られた; MS: 553 (M+H)⁺。

【0134】実施例11

40 150mlのメタノール中の0.6gのN²-[2(*R*またはS)-[*(R)*-(ベンジルオキシホルムアミド)[[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシホスフィニル)メチル]-4-メチルバレリル]-N¹,3-ジメチル-L-バリンアミドおよび0.2gの10%の炭素担持バラジウムの懸濁液を、窒素雰囲気下に20時間震盪した。触媒を濾過により除去し、そして濾液を蒸発させると、白色泡が得られ、これをジエチルエーテルで粉碎し、そしてn-ヘキサンで50洗浄した。真空乾燥すると、0.47gのN²-[2

45

(RまたはS) - [(R) - (アミノ) [[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル] (ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル] - 4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色粉末の形態で得られた; MS: 545 (M+H)⁺.

【0135】実施例12

95mgのN²-[2 (RまたはS) - [(R) - (アミノ) [[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル] (ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル] - 4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドを2mlの乾燥ビリジン中に溶解し、そして100mgの酢酸無水物を添加した。この溶液を室温において空素雰囲気下に3時間攪拌し、次いで50%の塩酸およびジエチルエーテルの攪拌した混合物中に注いだ。得られた沈殿を濾過し、そして真空乾燥すると、95mgのN²-[2 (RまたはS) - [(R) - (アセトアミド) [[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル] (ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル] - 4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色粉末の形態で得られた; MS: 587 (M+H)⁺.

【0136】実施例13

45mlのトルエンおよび10mlの3-メチル-3-ペンタノール中の0.568gの2 (RまたはS) - [(R) - (ベンジルオキシホルムアミド) [[(2, 3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル] (ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル] - 4-メチルバレリル] - 4-メチルビパリン酸の混合物および0.29gのL-2-(t-ブチル)グリシンメチルアミドの混合物を、空素雰囲気下に還流(浴温度140°C)下に21時間加熱した。溶媒を蒸発により除去し、残留物をメタノール中に溶解し、そしてこの溶液を濾過した。濾液を5mlに濃縮し、そして10mlの5モルの塩酸を攪拌しながら滴々添加した。30分後、沈殿した固体を濾過により集め、水、ジエチルエーテルおよびn-ヘキサンで洗浄し、そして60°Cにおいて真空乾燥すると、0.506gのN²-[2 (RまたはS) - [(R) - (ベンジルオキシホルムアミド) [[(2, 3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル] (ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル] - 4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが黄色固体の形態で得られた; MS: 695 (M+H)⁺.

【0137】出発物質は次のようにして調製した:

(1) 実施例10 (i v) に記載する方法に類似する方法で、1.76gのジエチル2-[(R) - (アセトアミド) (ヒドロキシホスフィニル)メチル] - 2-イソ

46

ブチルマロネートおよび2.0gの4-ベンジルオキシ-N-プロモメチル-1, 8-ナフタルイミドから、1.5gのジエチル2-[(R) - (アセトアミド) [[(6-ベンジルオキシ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル] (ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル] - 2-イソブチルマロネートが黄色固体の形態で得られた; MS: 667 (M+H)⁺.

【0138】(i i) 100mlのエタノール中の5.29gのジエチル2-[(R) - (アセトアミド) [[(6-ベンジルオキシ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル] (ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル] - 2-イソブチルマロネートおよび1.0gの炭素担持バラジウムの混合物を水素雰囲気下に、水素の吸収が止むまで、煮沸した。触媒を濾過により除去し、そして滤液を蒸発させると、4.48gのジエチル2-[(R) - (アセトアミド) [[(2, 3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル] (ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル] - 2-イソブチルマロネートが黄色泡の形態で得られた; MS: 577 (M+H)⁺.

【0139】実施例10 (v) に記載する方法に類似する方法において、第1段階において溶媒としてジメチルスルホキシドの代わりに1-メチル-2-ピロリドンを使用して、7.89gのジエチル2-[(R) - (アセトアミド) [[(2, 3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル] (ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル] - 2-イソブチルマロネートから、2.8gの2-[(RまたはS) - [(R) - (ベンジルオキシアミド) [[(2, 3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル] (ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル] - 4-メチルビパリン酸が黄色固体の形態で得られた; MS: 569 (M+H)⁺.

【0140】実施例14

16mlの乾燥クロロホルム中の0.284gのN²-[2 (RまたはS) - [(R) - (ベンジルオキシホルムアミド) (ヒドロキシホスフィニル)メチル] - 4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドおよび0.48gの4-ベンジルオキシ-N-プロモメチル-1, 8-ナフタルイミドの混合物を60°Cにアルゴン雰囲気下に攪拌しながら0.5時間加熱した。0.7mlのビス(トリメチルシリル)アセトアミドを添加し、そして加熱をさらに4.9時間続けた。この溶液を冷却し、そして50mlの希塩酸中に注いだ。この混合物をジクロロメタンで3回抽出し、そして一緒にした抽出液を蒸発させると、残留物が得られ、これをシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメ

47

タン／メタノール／酢酸／水(240:24:3:2)で溶離すると、0.4gのN¹-[2(RまたはS)-[[[(6-ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズ[d,e]イソキノリン-2-イル)メチル(ヒドロキシ)ホスフィニル]-R)-(ベンジルオキシホルムアミド)メチル]-4-メチルパリリン酸が黄色粉末の形態で得られた；MS:785(M+H)⁺。

【0141】出発物質は次のようにして調製した：

(1) 7.02gのジエチル2-[R)-(アセトアミド)(ヒドロキシホスフィニル)メチル]-2-イソブチルマロネートを20mIの水の中に懸濁させ、そして1.76gの水酸化リチウム1水和物を添加した。この混合物を室温において3日間攪拌し、次いで6mIの濃塩酸の添加により酸性化した。次いで、この溶液を塩化ナトリウムで飽和させ、そしてジクロロメタンで10回抽出した。一緒にした抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、6.0gのエチル水素2-[R)-(アセトアミド)(ヒドロキシホスフィニル)メチル]-2(RS)-イソブチルマロネートがジアステレオマーの混合物として白色泡の形態で得られた；MS:324(M+H)⁺。

【0142】(1) 420mIの乾燥トルエン中の13.47gのエチル水素2-[R)-(アセトアミド)(ヒドロキシホスフィニル)メチル]-2(RS)-イソブチルマロネートおよび8.42gのトリエチルアミンの混合物を、還流下に2時間加熱した。冷却後、溶媒を蒸発により除去し、そして残留物を96mIの水および144mIの濃塩酸の混合物中に溶解し、そしてこの溶液を室素雰囲気中で還流下に4時間加熱した。この溶液を蒸発乾固し、そして得られた2-[R)-(アセトアミド)(ヒドロキシホスフィニル)メチル]-4-メチルビパリン酸を225mIの水性飽和炭酸水素ナトリウム溶液および45mIのテトラヒドロフラン中に溶解した。30gの固体の炭酸水素ナトリウムおよび45mIのベンジルクロロホルムートを添加し、そしてこの混合物を室温において室素雰囲気下に48時間攪拌した。この溶液をジエチルエーテルで2回抽出し、そして水溶液を注意して塩酸を添加して酸性化し、次いで10%のメタノールを含有するジクロロメタンで5回抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、無色のガムが得られ、これを酢酸エチルから結晶化すると、7.0gの2(RまたはS)-[(R)-(ベンジルオキシホルムアミド)(ヒドロキシホスフィニル)メチル]-4-メチルビパリン酸が单一のジアステレオマーとして白色固体の形態で得られた；MS:344(M+H)⁺。

【0143】さらに0.52gの上のジアステレオマーが上の結晶化の母液から酢酸エチルからの分別結晶化から得られた。

48

【0144】40mIの乾燥トルエン中の1.37gの2(RまたはS)-[(R)-(ベンジルオキシホルムアミド)(ヒドロキシホスフィニル)メチル]-4-メチルビパリン酸、0.67gのL-2-(t-ブチル)グリシンメチルアミドおよび0.24gのN-エチル-モルホリンの混合物を、室素雰囲気下に12時間還流(浴温度140℃)加熱した。この溶液を冷却し、そして溶媒を蒸発により除去した。残留物を30mIの酢酸エチル中に溶解し、そしてこの溶液を30mIの50%の塩酸とともに震盪した。有機溶液と一緒にし、蒸発させ、そして残留物を25mIの熱酢酸エチルで粉碎した。冷却後、不溶性物質を滤過し、そして真空乾燥すると、1.74gのN¹-[2(RまたはS)-[(R)-(ベンジルオキシホルムアミド)(ヒドロキシホスフィニル)メチル]-4-メチルパリリン]-N¹, 3-ジメチル-1-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS:493(M+H)⁺。

【0145】実施例15

実施例に記載する方法に類似する方法で、0.5gの実施例13の最初の節に記載するようにして得られたN¹-[2(RまたはS)-[(R)-(ベンジルカルボニルオキシアミノ)[(2,3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルパリリン]-N¹, 3-ジメチル-1-パリンアミドから、0.29gのN¹-[2(RまたはS)-[(R)-(アミノ)[(2,3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルパリリン]-N¹, 3-ジメチル-1-パリンアミドが得られた；MS:561(M+H)⁺。

【0146】実施例16

実施例11の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.28gの実施例14に記載されているようにして得られたN¹-[2(RまたはS)-[[[(6-ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノリン-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]-R)-(ベンジルオキシホルムアミド)メチル]-4-メチルパリリン]-N¹, 3-ジメチル-1-パリンアミドから、0.19gのN¹-[2(RまたはS)-[(R)-(アミノ)[(2,3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノリン-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルパリリン]-N¹, 3-ジメチル-1-パリンアミドが黄色粉末の形態で得られた；MS:561(M+H)⁺。

【0147】実施例17

50 0.45gのN¹-[2(RまたはS)-[(R)-

(アミノ) [(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノリン-2-イル) メチル (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] -4-メチルパレリル] -N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドを 10m1 の冰酢酸中に溶解し、そして 100m1 のジクロロメタンの中に 2g の臭素を溶解することによって調製した。7. 6m1 の臭素の溶液を 10 分かけて滴々添加した。この混合物を室温において 4 時間攪拌し、そして溶媒を蒸発により除去した。残留物をメタノール中に溶解し、そして蒸発させた。この手順を 2 回反復し、次いで固体の残留物を酢酸エチルで粉砕し、撹過し、そして真空乾燥すると、59.5mg の N² - [2 (R または S) - [(R) - (アミノ) [(5-プロモ-2, 3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノリン-2-イル) メチル (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] -4-メチルパレリル] -N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド臭化水素酸塩が黄色粉末の形態で得られた; MS : 639 / 641 (M+H)⁺.

【0148】実施例 18

0. 062g の 3- [(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] -2-イソブチル-8-フタルイミドオクタン酸 (ジアステレオマー-1) を、2m1 のジクロロメタンおよび 4m1 のトルエンの混合物の中に懸濁させた。0. 5m1 の塩化オキサリルおよび 1 滴のジメチルホルムアミドを添加し、そしてこの混合物を室温において 5 時間攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物を乾燥ジクロロメタン中に溶解した。1m1 のジクロロメタン中の 0. 1g の N-エチルモルホリンおよび 0. 04g の L-2-(t-ブチル) グリシンメチルアミドの溶液を添加し、そしてこの混合物を室温において 1 時間攪拌した。次いで、この混合物を 10m1 の 1 モルの塩酸中に注ぎ、震盪し、そしてジクロロメタン相を分離した。水性相をジクロロメタンで 2 回抽出し、そして一緒にしたジクロロメタン溶液を蒸発させると、0. 058g の N¹ - [3 (RS) - [(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] -2-イソブチル-8-フタルイミドオクタノイル] -N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドがジアステレオマー-1A および 1B の 1:1 混合物として白色泡の形態で得られた; MS : (M+H)⁺.

【0149】出発物質は次のようにして調製した:

(1) 8m1 の四塩化炭素中の 2. 95m1 の四塩化チタンの溶液を、空素雰囲気下に攪拌しながら、50m1 の乾燥テトラヒドロフランに 0°C において滴々添加した。生ずる黄色懸濁液を 40m1 のテトラヒドロフラン中の 2. 45g の 6-フタルイミドヘキサン-1-アル

および 3. 55g のジベンジルマロネートの溶液で処理し、そしてこの混合物を 0°C において 2 時間攪拌した。12m1 のテトラヒドロフラン中の 4. 5g の乾燥ビリジンの溶液を滴々添加して、血液の赤色の懸濁液が得られた。この混合物を放置して室温にし、そして空素雰囲気下に 18 時間攪拌した。200m1 の 2 モルの硫酸を添加し、そしてこの混合物をジクロロメタンで 4 回抽出した。一緒にした抽出液を炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル/n-ヘキサン (1:2) で溶離すると、3. 6g のジベンジル 2-(6-フタルイミドヘキシリデン) マロネートが無色の油として得られた。

【0150】(11) 3. 6g のジベンジル 2-(6-フタルイミドヘキシリデン) マロネートを 10m1 の乾燥ジクロロメタン中の 0. 88g の結晶質次亜リン酸の溶液に添加し、この溶液を冷却し、次いで 2. 8g のトリエチルアミンおよび 2. 8g のトリメチルシリルクロライドを添加した。室温において 3 時間攪拌した後、この混合物を 60m1 の 1 モルの塩酸中に注ぎ、そして生ずる溶液をジクロロメタンで 4 回抽出した。一緒にした抽出液を乾燥し、そして蒸発させると、3. 9g の粗製ジベンジル 2-[1 (RS) - (ヒドロキシホスフィニル) -6-フタルイミドヘキル] マロネートを含有する無色のガムが得られ、これを 40m1 の乾燥ジメチルスルホキシド中に溶解し、そして実施例 10 (11) に記載する方法に類似する方法でヨウ化イソブチルと反応させた。粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン/メタノール/酢酸/水 (2

4. 0: 2. 4: 3: 2) で溶離すると、2. 0g のジベンジル 2-[1 (RS) - (ヒドロキシホスフィニル) -6-フタルイミドヘキル] -2-イソブチルマロネートが無色のガムとして得られた。

【0151】(11) 5. 85g のジベンジル 2-[1 (RS) - (ヒドロキシホスフィニル) -6-フタルイミドヘキル] -2-イソブチルマロネートおよび 2. 7g の N-プロモメチル-1, 8-フタルイミドを実施例 10 (1v) に記載する方法に類似する方法で互いに反応させると、3. 74g のジベンジル 2-[1 (RS) - [(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] -6-フタルイミドヘキル] -2-イソブチルマロネートが灰色の泡の形態で得られた; MS : 843 (M+H)⁺.

【0152】(1v) 1. 0g のジベンジル 2-[1 (RS) - [(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] -6-フタルイミドヘキル] -2-イソブチルマロネートを 40m1 の乾燥クロロホルム中に溶解し、そして 4m1 のトリ

51

メチルシリルクロライドを添加した。この混合物を空素雰囲気下に60℃に1、5時間加熱し、冷却し、そして50mlの水中に注いだ。この混合物を濾過し、そしてクロロホルム層を分離した。水性層をジクロロメタンで2回抽出し、そして一緒にした有機相を蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、クロロホルム／メタノール／酢酸／水(240:24:3:2)で溶離した。生成物を酢酸エチルから結晶化後、0.57gのベンジル水素2-[1(RS)-[[[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ペンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-6-フタルイミドヘキル]-2-イソブチルマロネートが灰色の結晶の形態で得られた；MS:753(M+H)⁺。

【0153】(v) 0.2gのベンジル水素2-[1(RS)-[[[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ペンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-6-フタルイミドヘキル]-2-イソブチルマロネートを2mlの乾燥クロロホルムの中に懸濁させ、そして3mlのトリメチルシリルプロミドを添加した。次いで、この混合物を2滴の水および2滴の酢酸中の48%の臭化水素で処理した。この溶液を室温において3日間放置し、次いで50mlの水中に注いだ。生成物をジクロロメタンで3回抽出し、そして一緒にした抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させた。残留物を4滴の水を含有する16mlのキシレンおよび4mlのn-ヘキサンの混合物中に溶解し、次いで145℃に4時間加熱した。溶液を蒸発により除去し、そして残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、クロロホルム／メタノール／酢酸／水(240:24:3:2)で溶離した。酢酸エチルから結晶化した後、0.09gの3-[[[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ペンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]-2-イソブチル-8-フタルイミドオクタン酸(96%ジアステレオマー-1)が白色粉末の形態で得られた；MS:641(M+H)⁺。

【0154】実施例19

実施例18の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.15gの3-[[[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ペンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]-2-イソブチル-8-フタルイミドオクタン酸(ジアステレオマー-2)および0.12gのL-2-(t-ブチル)グリシンメチルアミドから、0.197gのN²-[3(RS)-[[[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ペンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]-2-イソブチル-8-フタルイミドオクタノイル]-N¹,3-ジメチル-L-パリンアミドのジアステレオマー-2Aおよび

52

2Bの1:1混合物が淡黄色泡の形態で得られた；M.S:745(M+H)⁺。

【0155】出発物質は次のようにして調製した：

(1) 0.5gのベンジル水素2-[1(RS)-[[[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ペンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-6-フタルイミドヘキル]-2-イソブチルマロネート【実施例18(iv)に記載するようにして調製した】を40mlのキシレン、10mlのジオキサンおよび0.25mlの水の混合物の中に懸濁させ、そしてこの懸濁液を空素雰囲気下に145℃4.5時間加熱した。溶液を蒸発により除去し、そして残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、クロロホルム／メタノール／酢酸／水(240:24:3:2)で溶離した。酢酸エチルから結晶化後、0.44gのベンジル3-[[[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ペンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-6-フタルイミドオクタノエートが灰色の固体の形態で得られた、融点144-145℃。

【0156】(1) 0.3gのベンジル3-[[[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ペンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-8-フタルイミドオクタノエートを、0.1gの10%の炭素担持バラジウムを含有する100mlのメタノールおよび20mlのジクロロメタンの混合物の中に懸濁させた。この混合物を水素雰囲気下に20時間浸漬し、触媒を濾過により除去し、そして濾液を蒸発させた。残留ガムを酢酸エチルから結晶化すると、0.2gの3-[[[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ペンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]-2-イソブチル-8-フタルイミドオクタン酸(95%ジアステレオマー-2)が白色固体の形態で得られた；MS:641(M+H)⁺。

【0157】実施例20

10mlのキシレン中の0.1gのジアステレオマー-Iおよび0.1gの3-[[[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ペンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]-2-イソブチル-8-フタルイミドヘプタン酸のジアステレオマー-2および0.049gのL-2-(t-ブチル)グリシンメチルアミドの混合物を、140℃に2時間加熱した。溶液を蒸発により除去し、そして残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、クロロホルム／メタノール／酢酸／水(240:24:3:2)で溶離すると、0.216gのN²-[3(RS)-[[[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ペンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒド

53

ロキシ) ホスフィニル] -2-イソブチル-8-フタルイミドヘプタノイル] -N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドのジアステレオマー1A, 1B, 2Aおよび2Bの混合物が淡黄色泡の形態で得られた。

【0158】前の節に記載する方法に類似する方法で、0. 278 g の N¹ - [3 (RS) - [[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] -2-イソブチル-7-フタルイミドヘプタン酸のジアステレオマー2および0. 068 g の L-2-(t-ブチル) グリシンメチルアミドから、0. 242 g の N¹ - [3 (RS) - [[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] -2-イソブチル-7-フタルイミドヘプタノイル] -N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドのジアステレオマー2Aおよび2Bの混合物が黄色泡の形態で得られた。

【0159】出発物質は次のようにして調製した：実施例18 (1) ~ (v) に記載する方法に類似する方法で、ジベンジルマロネートおよび5-フタルイミドベンタン-アルから、3-[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] -2-イソブチル-7-フタルイミドヘプタン酸のジアステレオマー1および2が白色固体の形態で得られた。

【0160】実施例21

0. 17 g の実施例19の最初の節に記載するように調製した N¹ - [3 (RS) - [[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] -2-イソブチル-8-フタルイミドオクタノイル] -N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドのジアステレオマー2Aおよび2Bの1 : 1混合物を、0. 08 g のヒドラジン水和物を含有する 2 m l のエタノール中に溶解した。この混合物を室温において 24 時間攪拌し、次いで濾過した。滤液を蒸発させ、そして生ずる泡を蒸留水と酢酸エチルとの間に分配した。水性相を 1.5 m l の部分の酢酸エチルで反復して洗浄し、次いで蒸発せると、0. 12 g の N¹ - [8-アミノ-3-[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] -2-イソブチルオクタノイル] -N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドがジアステレオマー2Aおよび2Bの混合物が黄色泡の形態で得られた；MS : 615 (M+H)⁺。

【0161】実施例22

実施例21に記載する方法に類似する方法で、0. 245 g の N¹ - [3 (RS) - [[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] -

54

2-イソブチル-8-フタルイミドオクタノイル] -N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドのジアステレオマー2Aおよび2Bの1 : 1混合物から、0. 18 g の N¹ - [8-アミノ-3-[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] -2-イソブチル-8-フタルイミドオクタノイル] -N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドのジアステレオマー1Aおよび1Bの混合物が黄色泡の形態で得られた；MS : 615 (M+H)⁺。

【0162】実施例23

実施例10の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0. 414 g の 2 (RまたはS) - [[(R) - (ベンジルオキシホルムアミド) [[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] -4-メチルビバリン酸 [実施例10 (1) ~ (v) に記載するように調製した] および0. 552 g の L-2-(t-ブチル) グリシン α (S)-メチルベンジルアミドから、0. 484 g の 2 (RまたはS) - [[(R) - (ベンジルオキシホルムアミド) [[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] -4-メチルバレリル] -N¹ - (α (S)-メチルベンジル) -L-パリンアミドが灰色の形態で得られた；MS : 769 (M+H)⁺。

【0163】出発物質として使用した L-2-(t-ブチル) グリシン α (S)-メチルベンジルアミドは、次のようにして調製した：(1) 30 m l のジクロロメタン中の 1. 76 g の N-ベンジルオキシカルボニル-L-2-(t-ブチル) グリシンの溶液を -5 °C に冷却し、そして 2. 8 g のジ(1-ベンゾトリアゾリル) カーボネートおよび 0. 54 m l のビリジンを添加した。この混合物を -5 °C において 2. 5 時間攪拌し、次いで 1. 6 g の (S)- α -メチルベンジルアミンを滴々添加し、その間温度を -5 °C ~ 0 °C に維持した。置換一夜攪拌した後、この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で 2 回、1 モルの塩酸で 2 回そして最後に饱和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。溶媒を蒸発により除去した後、生ずる固体を n-ヘキサンで粉碎すると、2. 05 g の N¹ - (ベンジルオキシカルボニル) -3-メチル-N¹ - (α (S)-メチルベンジル) -L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた、融点 137-139 °C。

【0164】(1) 0. 5 g の N¹ - (ベンジルオキシカルボニル) -3-メチル-N¹ - (α (S)-メチルベンジル) -L-パリンアミドを実施例11に記載する方法に類似する方法で処理して、0. 31 g の L-2-(t-ブチル) グリシン α (S)-メチルベンジルア

ミドが無色のガムの形態で得られた。

【0165】実施例24

実施例33に記載する方法に類似する方法で、0.1gのN¹-[2(RまたはS)-[(R)-(ベンジルオキシホルムアミド) [[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルバレリル]-N¹-(α(S)-メチルベンジル)-L-パリンアミドから、0.045gのN¹-[2(RまたはS)-[(R)-(アミノ)[[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルバレリル]-N¹-(α(S)-メチルベンジル)-L-パリンアミド臭化水素酸塩が灰色固体の形態で得られた；MS：635(M+H)⁺。

【0166】実施例25

実施例18の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.6gのラセミ体の2-[1-[[[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]エチル]-4-メチルビパリン酸のジアステレオマー-2および0.45gのL-2-(t-ブチル)グリシンメチルアミドから、0.9gのN¹-[2-[1-[[[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]エチル]-4-メチルバレリル]-N¹,3-ジメチル-L-パリンアミドのジアステレオマー-2(1)および2(11)の混合物が灰色の固体の形態で得られた。

【0167】ジアステレオマーの混合物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、クロロホルム/メタノール/酢酸/水(120:24:3:2)で溶離した。最初の溶離された存在するは0.12gの灰色の固体の形態の異性体(1)であった；MS：544(M+H)⁺。

【0168】出発物質は次のようにして調製した：

(1) 実施例18(11)～(111)に記載する方法に類似する方法で、ジエチルエチレンマロネートおよび結晶質次亜リン酸から、ジエチル2-[1(RS)-[[[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]エチル]-イソブチルマロネートが白色固体の形態で得られた、融点172-174℃。

【0169】(11)1gのジエチル2-[1(RS)-[[[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]エチル]-イソブチルマロネートを、5mIの濃硫酸、5mIの水および10mIの酢酸の混合物中に溶解し、そしてこの溶液を110℃に

20時間加熱した。冷却後、この溶液をジクロロメタン中の10%のメタノールで5回抽出した。一緒にした抽出液を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、そして蒸発させた。残留物を20mIの酢酸エチルで粉砕し、そして固体を濾過した。0.54gの2-[1-[[[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]エチル]-4-メチルビパリン酸のジアステレオマー-1および2の混合物が白色固体の形態で得られた。この混合物をシリカゲルのクロマトグラフィーにより分離し、クロロホルム/メタノール/酢酸/水(120:24:3:2)で溶離した。75mgのジアステレオマー-1のラセミ体の2-[1-[[[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]エチル]-4-メチルビパリン酸が白色固体の形態で得られ、融点192-194℃および225mgのジアステレオマー-1のラセミ体の2-[1-[[[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]エチル]-4-メチルビパリン酸が白色固体の形態で得られ、融点202-204℃。

【0170】実施例26

0.13gのN¹-[7-アセトキシ-3(RS)-[[[(RS)-[[[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]エチル]-2(RS)-イソブチルヘプタノイル]-N¹,3-ジメチル-L-パリンアミドの4つのジアステレオマーの混合物を、鉛油中の0.06gの60%の水素化ナトリウムを含有する20mIのメタノールに添加した。この混合物を室温において2.5時間攪拌し、次いでメタノールを蒸発により除去した。残留物を30mIのジクロロメタン中に溶解し、そしてこの溶液を1モルの塩酸で2回そして飽和塩化ナトリウム溶液で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで粉砕し、そして固体を濾過すると、0.071gの灰色の固体が得られ、これをシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、クロロホルム/メタノール/酢酸/水(120:24:3:2)で溶離した。0.026gのN¹-[3(RS)-[[[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]-7-ヒドロキシ-2(RS)-イソブチルヘプタノイル]-N¹,3-ジメチル-L-パリンアミドの4つのジアステレオマーの混合物が白色固体の形態で得られた；MS：602(M+H)⁺。

【0171】実施例27

実施例10の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.283gの7-アセトキシ-3-

[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] - 2-イソブチルヘプタン酸の2つのジアステレオマーの混合物および0. 16 gのL-2-(t-ブチル) グリシンメチルアミドから、シリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、クロロホルム/メタノール/酢酸/水(240:24:3:2)で溶離すると、0. 133 gのN¹-[7-アセトキシ-3 (RS)] - [[(RS)-[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] - 2 (RS)-イソブチルヘプタノイル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドの4つのジアステレオマーの混合物が灰色の固体の形態で得られた; MS: 644 (M+H)⁺.

【0172】出発物質は次のようにして調製した:

(1) 実施例18(1)～(11)の最初の節に記載する方法に類似する方法において、5-ベンジルオキシ-ペンタナールおよびジベンジルマロネートから、ジベンジル2-[5-ベンジルオキシ-1-[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニルベンチル]-2-イソブチルマロネートがガムの形態で得られた; MS: 790 (M+H)⁺.

【0173】(11) 実施例25(11)に記載する方法に類似する方法で、0. 625 gのジベンジル2-[5-ベンジルオキシ-1-[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニルベンチル]-2-イソブチルマロネートから、0. 33 gの7-アセトキシ-3-[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニルベンチル]-2-イソブチルマロン酸の2つのジアステレオマーの1:1混合物がガムの形態で得られた; MS: 540 (M+H)⁺.

【0174】実施例28

10 mlのトリフルオロ酢酸および10 mlのジクロロメタンの混合物中の0. 3 gのN¹-2 (RまたはS)-[[(RS)-エトキシ] [(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル]-4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドの溶液を、室温において一夜攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をイソプロパノールおよびジエチルエチレンマロネートの混合物で粉碎した。得られた固体を濾過し、そして乾燥すると、0. 195 gのN¹-[2 (RまたはS)-[[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル]

メチル]-4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた; MS: 530 (M+H)⁺.

【0175】出発物質は次のようにして調製した:

(1) 10 mlのジクロロメタン中の0. 3 gのベンジル2 (RまたはS)-[[エトキシホスフィニル] メチル]-4-メチルバレリートおよび0. 13 gのジイソブチルエチルアミンの混合物を窒素雰囲気下に攪拌しながら氷浴中で冷却した。2 mlの10 mlの1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサメチルジシラザンおよび1 mlのビス(トリメチルシリル)アセトアミドを添加し、次いで0. 3 gのN-プロモメチル-1, 8-フタルイミドを添加した。冷却浴を除去し、そしてこの混合物を室温において18時間攪拌し、10%の硫酸および塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、0. 6 gの黄色ガムが得られ、これをシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル/n-ヘキサン(3:1)で溶離すると、0. 15 gのベンジル2 (RまたはS)-[[(RS)-エトキシ] [(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル]-4-メチルバレリートが白色固体の形態で得られた; MS: (M+H)⁺.

【0176】(11) 1 gのベンジル2 (RまたはS)-[[(RS)-エトキシ] [(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル]-4-メチルバレリートを、60 mgの10%の炭素担持パラジウムを含有する10 mlのメタノールおよび10 mlのエタノールの混合物の中に懸濁させた。この混合物を水素雰囲気下に24時間震盪し、溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をジエチルエーテルで粉碎した。固体を濾過し、そして乾燥すると、0. 61 gの2 (RまたはS)-[[(RS)-エトキシ] [(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル]-4-メチルビパリン酸を、0. 095 gのビリジンを含有する10 mlのジクロロメタンの中に懸濁させた。この混合物を0℃に冷却し、そして0. 48 gのジ(1-ベンゾトリアゾリル)カーボネートを添加した。0℃において1. 75時間攪拌した後、10 mlのジクロロメタン中の0. 15 gのL-2-(t-ブチル)グリシンの溶液を添加した。この混合物を室温になるまで放置し、そしてさらに24時間攪拌した。この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および1モルの塩酸で洗浄し、次いで蒸発させた。残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン中の3%のメタノールの溶液で溶離すると、0. 319 gのN¹-[2 (RまたはS)-[(RS)-エトキシ]

[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル] -4-メチルパレリル] -N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色泡の形態で得られた; MS : 558 (M+H)⁺.

【0177】実施例29

実施例28に記載する方法に類似する方法で、0. 43 6 g の 6 - [[N - [2 (R または S) - [[(RS) - (エトキシ) (2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル] -4-メチルパレリル] -3-ジメチル-L-パリル] アミノヘキサン酸から、0. 42 g の 6 - [[N - [2 (R または S) - [[(RS) - (エトキシ) (2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル] -4-メチルパレリル] -3-ジメチル-L-パリル] アミノヘキサン酸が白色固体の形態で得られた; MS : 630 (M+H)⁺.

【0178】出発物質は次のようにして調製した:

(1) 200m1 のジクロロメタン中の 9. 04 g の N-t-ブトキシカルボニル-L-2-(t-ブチル) グリシンの溶液を 0℃ し、そして 4. 52 g の N-ヒドロキシスクシニミドを添加した。10 分間攪拌した後、8. 07 g のジシクロヘキシルカーボジイミドを添加し、そしてこの混合物を室温において 20 時間攪拌した。固体を濾過した後、濾液を蒸発させ、そして残留物を 110m1 のジメチルホルムアミド中に溶解した。この溶液を、4. 2 m1 のジメチルホルムアミドおよび 17 m1 の水の混合物中の 5. 14 g の 6-アミノカプロン酸および 4. 52 g のテトラメチルグアニジンの水した溶液に、滴々添加した。生ずる混合物を放置して室温にし、そしてさらに 20 時間攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物を 10% の塩酸と酢酸エチルとの間に分配した。水性相を酢酸エチルで 3 回抽出し、そして一緒にした有機溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、6 - [[N¹ - (t-ブトキシカルボニル) -3-メチル-L-パリル] アミノ] ヘキサン酸が白色固体の形態で得られた。

【0179】(1) を 2. 58 g の上の酸を 0. 57 g のベンジルアルコールを含有する 25m1 の乾燥テトラヒドロフラン中に溶解した。1. 08 g のジシクロヘキシルカーボジイミドおよび 0. 064 g の N, N-ジメチルアミノビリジンを添加し、そしてこの混合物を室温において 20 時間攪拌した。この混合物を濾過し、そして濾液を蒸発させた。残留物を 100m1 の酢酸エチル中に溶解し、そしてこの溶液を 10% の塩酸、飽和塩化ナトリウム溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および塩化ナトリウム溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、この溶液を蒸発させると、無色の油が

得られ、これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル/n-ヘキサン (2: 3) で溶離すると、1. 73 g のベンジル 6 - [[N¹ - (t-ブトキシカルボニル) -3-メチル-L-パリル] アミノ] ヘキサンエートが無色のガムの形態で得られた。(111) 塩化水素で飽和した 10m1 のジオキサンを、5m1 のジクロロメタン中の 1. 05 g のベンジル 6 - [[N¹ - (t-ブトキシカルボニル) -3-メチル-L-パリル] アミノ] ヘキサンエートの溶液に添加した。この溶液を 20 分間攪拌し、次いで蒸発させた。残留物を 25m1 の 1 モルの塩酸中に溶解し、そしてこの溶液をエチルエーテルで洗浄した。次いで、水性相を飽和するまで固体の炭酸水素ナトリウムで処理し、そしてジクロロメタンで 3 回抽出した。一緒にした抽出液を蒸発させると、0. 565 g の油が得られ、これを 0℃ において前以て 1 時間攪拌した 0. 729 g の 2 (R または S) - [[(RS) - (エトキシ) (2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル] -4-メチルパリル酸 [実施例28 (1) に記載するように調製した]、0. 134 g のビリジンおよび 0. 716 g のジ (1-ベンゾトリアゾリル) カーポネットの混合物に添加した。この混合物を室温において 24 時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、そして飽和炭酸水素ナトリウム溶液、1 モルの塩酸および飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。ジクロロメタン相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、残留物が得られ、これをシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチルで溶離すると、0. 65 g のベンジル 6 - [[N - [2 (R または S) - [[(RS) - (エトキシ) (2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル] -4-メチルパリル] -3-メチル-L-パリル] アミノヘキサンエートが得られ、これを 0. 1 g の炭素担持パラジウムを含有する 50m1 のエタノール中に溶解した。空素雰囲気下に 7 時間震盪した後、触媒を濾過により除去し、そして濾液蒸発させると、0. 436 g の 6 - [[N - [2 (R または S) - [[(RS) - (エトキシ) (2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル] -4-メチルパリル] -3-メチル-L-パリル] アミノヘキサン酸が無色泡の形態で得られた; MS : 658 (M+H)⁺.

【0180】実施例30

実施例28に記載する方法に類似する方法で、0. 25 g の N - [2 (R または S) - [[(RS) - (エトキシ) (2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル] -4-メチルパリル] -3-メチル-L-パリル] アミノヘキサン酸が無色泡の形態で得られた; MS : 658 (M+H)⁺.

61

$-N-(5\text{-モルホリノベンチル})-L\text{-パリンアミド}$ 塩酸塩から、0.21gの $N-[2(R\text{または}S)-[(2,3\text{-ジヒドロ}-1,3\text{-ジオキソ}-1H\text{-ペ$ ンズ[d, e] イソキノル-2-イルメチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] -4\text{-メチルバレリル}] -3\text{-メチル}-N-(5\text{-モルホリノベンチル})-L\text{-パリンアミド} 塩酸塩が無色固体の形態で得られた； MS : 671 (M+H)⁺。

【0181】出発物質は次のようにして調製した：

(1) 乾燥テトラヒドロフラン中の5.81gの6-
[$[N^1-(t\text{-ブトキシカルボニル})-3\text{-メチル}-L\text{-パリル}]$ アミノ] ヘキサン酸の溶液を-30℃に冷却し、2.15gの N -エチルモルホリンで処理し、次いで5mlのテトラヒドロフラン中の2.54gのイソブチルクロロホルムートの溶液で滴々処理した。この溶液を-25℃において0.25時間攪拌し、次いで2.12mlの33%の水性水酸化アンモニウム溶液を添加した。この混合物を3時間攪拌し、次いで蒸発させた。生成物をジクロロメタンで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、5.44gの6-
[$[N^1-(t\text{-ブトキシカルボニル})-3\text{-メチル}-L\text{-パリル}]$ アミノ] ヘキサンアミドがガムとして得られた。このガムをアセトニトリルおよび水の混合物中に溶解し、この溶液を攪拌し、そして10.25gのビス(トリフルオロアセトキシ)ヨウドベンゼンを添加した。この混合物を暗所で20時間攪拌し、次いで5%の塩酸中に注いだ。この溶液をジエチルエーテルで2回洗浄し、これを5%の塩酸で逆抽出した。一緒にした酸性分画を14.18gの固体の炭酸水素ナトリウムで処理し、2.96gのベンジルクロロホルムートを添加し、そしてこの混合物を室温において4時間攪拌した。この溶液をジクロロメタンで3回抽出し、そして抽出液を50mlの1モルの塩酸および水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を除去すると、6.07gの $N^1-(t\text{-ブトキシカルボニル})-3\text{-メチル}-N^1-[5\text{-ベンジルオキシホルムアミド}-ペ$ ンチル] -L-パリンアミドがガムの形態で得られた。

【0182】(11) 実施例29(11)に記載する方法に類似する方法で、3.06gの $N^1-(t\text{-ブトキシカルボニル})-3\text{-メチル}-N^1-[5\text{-ベンジルオキシホルムアミド}-ペ$ ンチル] -L-パリンアミドおよび2.198gの2(RまたはS)-
[$[(R\text{S})-(エトキシ)(2,3\text{-ジヒドロ}-1,3\text{-ジオキソ}-1H\text{-ペ$ ンズ[d, e] イソキノル-2-イルメチル] ホスフィニル] メチル] -4\text{-メチルビバリン酸【実施例28(11)に記載するように調製した】から、 $N-[2(R\text{または}S)-[(R\text{S})-(エトキシ)(2,3\text{-ジヒドロ}-1,3\text{-ジオキソ}-1H\text{-ペ$ ンズ[d, e] イソキノル-2-イルメチル] ホスフィニル] メチル] -4\text{-メチルバレリル}] -3-

10

20

30

40

62

メチル- $N-[5\text{-ベンジルオキシホルムアミド}-ペ$ ンチル] -L-パリンアミドが無色の泡の形態で得られた。

【0183】(11) 0.254gの上の泡を、0.35gの10%の塩酸および0.05gの10%の炭素担持パラジウムを含有するを含有する20mlのエタノール中に溶解した。この混合物を水素雰囲気下に6時間煮沸し、触媒を濾過により除去し、そして滤液を蒸発させると、 $N-[2(R\text{または}S)-[(RS)-(エトキシ)(2,3\text{-ジヒドロ}-1,3\text{-ジオキソ}-1H\text{-ペ$ ンズ[d, e] イソキノル-2-イルメチル] ホスフィニル] メチル] -4\text{-メチルバレリル}] -3\text{-メチル}-N-(5\text{-アミノベンチル})-L\text{-パリンアミドが得られた。これを2mlのジクロロメタンおよび1.05gのビス(2-ヨウドエチル)エーテルの混合物中に溶解し、そして0.247gのジイソブチルエチルアミンを添加した。この溶液を暗所で3日間攪拌し、次いで5%の塩酸中に注いだ。水溶液をジエチルエーテルで洗浄し、そして固体の炭酸水素ナトリウムの添加により中和した。溶液が飽和するまで塩化ナトリウムを添加し、そしてこの混合物をジクロロメタンで3回抽出した。抽出液を蒸発させると、ガムが得られ、これをシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン中の6%のメタノールで溶離した。数滴の2モルの塩酸を添加し、そして溶媒を蒸発させると、0.131gの $N-[2(R\text{または}S)-[(RS)-(エトキシ)(2,3\text{-ジヒドロ}-1,3\text{-ジオキソ}-1H\text{-ペ$ ンズ[d, e] イソキノル-2-イルメチル] ホスフィニル] メチル] -4\text{-メチルバレリル}] -3\text{-メチル}-N-(5\text{-モルホリノベンチル})-L\text{-パリンアミド塩酸塩が薄い黄色の泡の形態で得られた； MS : 699 (M+H)⁺。

【0184】実施例31

実施例28の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.317gの5-
[$[N-[2(R\text{または}S)-[(RS)-(エトキシ)(2,3\text{-ジヒドロ}-1,3\text{-ジオキソ}-1H\text{-ペ$ ンズ[d, e] イソキノル-2-イルメチル] ホスフィニル] メチル] -4\text{-メチルバレリル}] -3\text{-メチル}-L\text{-パリル}] アミノ] ベンチルアミン塩酸塩から、0.298gの5-
[$[N-[2(R\text{または}S)-[(RS)-(エトキシ)(2,3\text{-ジヒドロ}-1,3\text{-ジオキソ}-1H\text{-ペ$ ンズ[d, e] イソキノル-2-イルメチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] -4\text{-メチルバレリル}] -3\text{-メチル}-L\text{-パリル}] アミノ] ベンチルアミン塩酸塩が白色固体の形態で得られた； MS : 601 (M+H)⁺。

【0185】実施例32

実施例28の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.5gのジエチル [$[N-[2(R\text{または}S)-[(RS)-(エトキシ)(2,3\text{-ジヒドロ}-1,3\text{-ジオキソ}-1H\text{-ペ$ ンズ[d, e] イソキノル-2-イルメチル] ホスフィニル] メチル] -4\text{-メチルバレリル}] -3-

S) - [[(RS) - (エトキシ) (2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル] - 4-メチルパレリル] - 3-メチル-L-パリル] アミノメチル] ホスフェートから、0. 318 g のジエチル [[N - [2 (R または S) - [[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] - 4-メチルパレリル] - 3-メチル-L-パリル] アミノメチル] ホスフェートが白色固体の形態で得られた；融点120°C以上（分解）；MS : 666 (M+H)⁺。

【0186】出発物質は次のようにして調製した：

(1) 実施例28 (1) ~ (11) に記載する方法に類似する方法で、ジエチル (アミノメチル) ホスフェート 塩酸塩およびN-ペンジルオキシカルボニル-L-2-(t-ブチル) グリシンから、ジエチル [N- (3-メチル-L-パリル) アミノメチル] ホスフェートがガムの形態で得られた。

【0187】(11) 実施例29 (111) に記載する方法に類似する方法で、1. 1 g のジエチル [N- (3-メチル-L-パリル) アミノメチル] ホスフェートおよび1. 5 g の2 (R または S) - [[(RS) - (エトキシ) [(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル] - 4-メチルビパリン酸から、1. 6 g のジエチル [[N - [2 (R または S) - [[(RS) - (エトキシ) [(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル] - 4-メチルビパリル] - 3-メチル-L-パリル] アミノエチル] ホスフェートが白色固体の形態で得られた；MS : 694 (M+H)⁺。

【0188】実施例33

0. 5 g のジエチル [[N - [2 (R または S) - [[(RS) - (エトキシ) [(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル] - 4-メチルビパリル] - 3-メチル-L-パリル] アミノエチル] ホスフェートを、1.5 m l の酢酸中の4.5% の臭化水素の溶液中に溶解した。3時間後、この混合物を蒸発させ、そして残留物をトルエンで3回再蒸発させた。得られた残留物をジエチルエーテルで粉碎し、そして固体を濾過すると、0. 35 g の [[N - [2 (R または S) - [[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] - 4-メチルビパリル] - 3-メチル-L-パリル] アミノエチル] ホスホン酸が白色固体の形態で得られた、融点150°C以上（分解）；MS : 610 (M+H)⁺。

【0189】実施例34

実施例10の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0. 51 g の2 (R または S) - [[(R) - [[(6-ペンジルオキシ-1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] (ペンジルオキシカルボニルアミド) メチル] - 4-メチルビパリン酸および0. 32 g の3-メチル-N¹- (3-モルホリノプロピル) - L-パリンアミドから、塩化水素の添加後、0. 416 g のN¹- [2 (R または S) - [(R) - [[(6-ペンジルオキシ-1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] (ペンジルオキシカルボニルアミド) メチル] - 4-メチルビパリル] - 3-メチル-N¹- (3-モルホリノプロピル) - L-パリンアミド塩酸塩が黄色固体の形態で得られた；MS : 898 (M+H)⁺。

【0190】出発物質は次のようにして調製した：

(1) 実施例23 (1) ~ (11) に記載する方法に類似する方法で、N-ペンジルオキシカルボニル-L-2-(t-ブチル) グリシンおよび4-(3-アミノプロピル) モルホリンから、3-メチル-N¹- (3-モルホリノプロピル) - L-パリンアミドが得られた。

【0191】(11) 実施例14に記載する方法に類似する方法で、4-ペンジルオキシ-N-プロモメチル-1, 8-フタルイミドおよび2 (R または S) - [(R) - (ペンジルオキシカルボニルアミド) (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] - 4-メチルビパリン酸〔実施例14 (11) に記載するように調製した〕から、2

30 (R または S) - [(R) - (6-ペンジルオキシ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] - 4-メチルビパリン酸が黄色固体の形態で得られた；MS : 659 (M+H)⁺。

【0192】実施例35

実施例11に記載する方法に類似する方法で、0. 75 g のN¹- [2 (R または S) - [(R) - [[(6-ペンジルオキシ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] (ペンジルオキシカルボニルアミド) メチル] - 4-メチルビパリル] - 3-メチル-N¹- (3-モルホリノプロピル) - L-パリンアミド塩酸塩から、0. 569 g のN¹- [2 (R または S) - [(R) - (アミノ) [[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] - 4-メチルビパリル] - 3-メチル-N¹- (3-モルホリノプロピル) - L-パリンアミド塩酸塩が黄色固体の形態で得られた；MS : 674 (M+H)⁺

【0193】実施例36

実施例10の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.349gの2(RまたはS) - [[[(5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルビパリン酸および0.18gの3-メチル-N¹-(3-モルホリノプロビル)-L-パリンアミドから、塩化水素の添加後、0.532gの2(RまたはS) - [[[(5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルビパリル]-3-メチル-N¹-(3-モルホリノプロビル)-L-パリンアミド塩酸塩が黄色固体の形態で得られた; MS : 737(M+H)⁺。

【0194】実施例37

実施例10の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.051gの2(RまたはS) - [[[(6-ベンジルオキシ-2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルビパリン酸および0.055mg(2当量)の3-メチル-N¹-(3-モルホリノプロビル)-L-パリンアミドから、塩化水素の添加後、0.081gのN²-[2(RまたはS) - [[[(6-ベンジルオキシ-1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルビパリル]-3-メチル-N¹-(3-モルホリノプロビル)-L-パリンアミド塩酸塩が黄色固体の形態で得られた; MS : 749(M+H)⁺。

【0195】実施例38

2.5mlのトルエン、5mlの3-メチル-3-ペンタノールおよび0.32mlのN-エチルモルホリンの混合物中の0.354gの2(RまたはS) - [[[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルビパリン酸および0.217gの3-メチル-N¹-(3-モルホリノプロビル)-L-パリンアミドの懸濁液を還流下に24時間加熱した。この溶液を冷却し、溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、クロロホルム/メタノール/酢酸/水(60:18:2:3)で溶離すると、塩酸の添加後、0.301gのN²-2(RまたはS) - [[[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルビパリ

ル]-3-メチル-N¹-(3-モルホリノプロビル)-L-パリンアミド塩酸塩が黄色固体の形態で得られた; MS : 659(M+H)⁺。

【0196】実施例39

実施例11に記載する方法に類似する方法で、0.775gのN²-2(RまたはS) - [[[(6-ベンジルオキシ-2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルビパリル]-3-メチル-N¹-(3-モルホリノプロビル)-L-パリンアミド塩酸塩から、0.6gのN²-2(RまたはS) - [[[(2,3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルビパリル]-3-メチル-N¹-(3-モルホリノプロビル)-L-パリンアミド塩酸塩が黄色固体の形態で得られた; MS : 659(M+H)⁺。

【0197】実施例40

実施例38に記載する方法に類似する方法で、0.59gの2(RまたはS) - [[[(6-ベンジルオキシ-2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルビレリン酸および0.38gの4-[(3-メチル-L-パリル)アミノ]酪酸から、0.775gの4-[[N²-[2(RまたはS) - [[[(6-ベンジルオキシ-2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルビパリル]-3-メチル-L-パリル]アミノ]酪酸が淡黄色固体の形態で得られた; MS : 708(M+H)⁺。

【0198】実施例41

実施例38に記載する方法に類似する方法で、0.51gの2(RまたはS) - [[[(6-ベンジルオキシ-2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルビレリン酸および0.38gのベンジル[4-[(3-メチル-L-パリル)アミノ]プロビル]カルバメートから、0.616gのベンジル[4-[[N²-[2(RまたはS) - [[[(6-ベンジルオキシ-2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルビパリル]-3-メチル-L-パリル]アミノ]プロビル]カルバメートが淡黄色固体の形態で得られた; MS : 813(M+H)⁺。

【0199】実施例42

実施例11に記載する方法に類似する方法で、0.8gの4-[[N²-[2(RまたはS) - [[[(6-ベ

67

ンジルオキシ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e] イソキノル-2-イル] メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] -4-メチルバレリル] -3-メチル-L-パリル] アミノ] 酪酸から、0. 57 g の 4-[[N²-[2(RまたはS)-[[[(6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e] イソキノル-2-イル] メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] -4-メチルバレリル] -3-メチル-L-パリル] アミノ] 酪酸が黄色固体の形態で得られた；MS : 618 (M+H)⁺。

【0200】実施例43

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0. 223 g の N²-[2(R)-[[ペンジルオキシカルバモイル] メチル] -4-メチルバレリル] -3-メチル-N¹- (3-モルホリノプロビル) -L-パリンアミドから、0. 12 g の N²-[2(R)-[(ヒドロキシカルバモイル] メチル] -4-メチルバレリル] -3-メチル-N¹- (3-モルホリノプロビル) -L-パリンアミドが白色固体として得られた；
 nmr (MeOD) : 4. 20 (s, 1H) ; 3. 70 (t, 4H, J=5. 5) ; 3. 23 (t, 2H, J=7. 5) ; 2. 95 (m, 1H) ; 2. 54 (br. s, 4H) ; 2. 45 (t, 2H, J=9) ; 2. 33 (dd, 2H, J=14. 9) ; 2. 18 (dd, 2H, J=14. 7) ; 1. 80-1. 66 (m, 2H) ; 1. 63-1. 42 (m, 2H) ; 1. 25-1. 13 (m, 1H) ; 0. 99 (s, 9H) ; 0. 92 (d, 3H, J=6) ; 0. 87 (d, 3H, J=6) ; MS : 429 (M+H)⁺.

【0201】出発物質は次のようにして調製した：実施例1 (1) ~ (i) に記載する方法に類似する方法で、1. 109 g の 4-t-ブチル-2(R)-イソブチルスクシネートおよび1. 264 g の 3-メチル-N¹- (3-モルホリノプロビル) -L-パリンアミドから、1. 128 g の N²-[2(R)-[(ペンジルオキシカルバモイル] メチル] -4-メチルバレリル] -3-メチル-N¹- (3-モルホリノプロビル) -L-パリンアミドが白色泡の形態で得られた；MS : 519 (M+H)⁺。

【0202】実施例44

6. 3 g の N²-[2(RまたはS)- (カルボキシ)-4-フェニルブチル] -4-メチルバレリル] -N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド、異性体1、実施例45 (1) ~ (iv) に記載するように調製した、および4. 5 g の o-(t-ブチルジメチルシリル) ヒドロキシリアルアミンを 70 ml の乾燥ジメチルホルムアミド中に溶解し、そしてこの溶液を窒素雰囲気下に攪拌しながら 0℃ に冷却した。3. 75 g のヒドロキシベンズトリアゾール、3. 0 ml の N-メチルモルホリンおよ

10

び4. 13 g の 1-(3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカーボジimid 塩酸塩を添加し、そしてこの混合物を室温に加温し、そして一夜攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物を 200 ml の 5% の水性炭酸水素ナトリウム溶液で処理した。生成物を酢酸エチルで3回抽出し、そして一緒にした抽出液を 5% の水性炭酸水素ナトリウム、5% の水性クエン酸溶液および饱和水性塩化ナトリウム溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を蒸発により除去し、そして残留物を酢酸エチルおよびジエチルエーテルの混合物で粉碎した。固体を濾過し、そして乾燥すると、4. 6 g の N²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル) -4-フェニルブチル] -4-メチルバレリル] -N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色粉末の形態で得られた；

nmr (MeOD) : 8. 14 (d, exch. 1H, J=9) ; 7. 95 (m, exch. 1H) ; 7. 18 (m, 2H) ; 7. 09 (m, 3H) ; 4. 20 (d, 1H, J=9) ; 2. 67 (d, 3H, J=5) ; 2. 64 (m, 1H) ; 2. 58-2. 47 (m, 2H) ; 2. 21-2. 13 (m, 1H) ; 1. 65-1. 45 (m, 4H) ; 1. 41-1. 28 (m, 2H) ; 1. 08-1. 00 (m, 1H) ; 0. 94 (s, 9H) ; 0. 85 (d, 3H, J=6) ; 0. 80 (d, 3H, J=6) ; MS : 434 (M+H)⁺。

【0203】実施例45

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0. 19 g の N²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ペンジルオキシカルバモイル) -4-フェニルブチル] -4-メチルバレリル] -N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS : 434 (M+H)⁺。

【0204】出発物質は次のようにして調製した：

(1) 0. 048 g の 60% の水素化ナトリウムを、窒素雰囲気下に、10 ml の乾燥ジメチルホルムアミド中の 0. 45 g の 1, 2-ジベンジル-1-t-ブチル-4-メチル-1, 1, 2(R)-ベンタントリカルボキシートの攪拌した溶液に添加した。この混合物を 0℃ において 0. 75 時間攪拌し、そして室温においてさらに 2. 5 時間攪拌した。この混合物を再び 0℃ に冷却した後、0. 236 g のシンナミルプロミドを添加した。この混合物を室温にゆっくりととした後、この溶液を室温において 2 日間攪拌した。この混合物を 5% の水性クエン酸溶液中に注ぎ、そして生成物をジエチルエーテルで 4 回抽出した。一緒にしたエーテル抽出液を水および塩化ナトリウム溶液で洗浄し、そして無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物

50

68

をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン/エーテル(9:1)で溶離すると、0.542gの1,2-ジベンジル1-t-ブチル4-メチル-1-(3-フェニルプロブ-2-エン-1-イル)-1,1,2(R)-ベンタントリカルボキシレートが無色の油の形態で得られた；MS: 571(M+H)⁺。

【0205】(1i) 2.5gの1,2-ジベンジル1-t-ブチル4-メチル-1-(3-フェニルプロブ-2-エン-1-イル)-1,1,2(R)-ベンタントリカルボキシレートを、0.55gの10%の炭素担持パラジウム触媒を含有する100mlのメタノール中に溶解した。この混合物を、水素の吸収が止むまで、空素雰囲気下に煮沸した。触媒を濾過し、そして溶液を蒸発により除去すると、1.94gのt-ブチル4-メチル-1-(3-フェニルプロブ-2-エン-1-イル)-1,1,2(R)-ベンタントリカルボキシレートが無色のガムの形態で得られた。これを0.6gのN-メチルモルホリンを含有する120mlのトルエン中に溶解した。この混合物を還流下に5.5時間加熱し、冷却し、この溶液をクエン酸溶液で2回そして飽和水性塩化ナトリウム溶液出1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させた。残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン/ジエチルエーテル(10:1)で溶離した。出発2酸に相当する0.524gの無水物が最初に溶離した後、0.74gの4-t-ブチル2(R)-イソブチル3-[^(R)またはS]-[3-フェニルプロブ-1-イル]スクシネート、異性体1、が無色のガムの形態でおよび0.126gの異性体1および2の混合物がガムとして得られた。

【0206】(1ii) 実施例1(i)に記載する方法に類似する方法で、0.741gの4-t-ブチル2(R)-イソブチル3-[^(R)またはS]-[3-フェニルプロブ-1-イル]スクシネート、異性体1、および0.32gの(S)-t-ブチルグリシンメチルアミドから、0.93gのN²-[2(R)-[1-(t-ブトキシカルボニル)-4-フェニルブチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが無色の泡の形態で得られた。

【0207】(1v) 0.93gのN²-[2(R)-[1-(t-ブトキシカルボニル)-4-フェニルブチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドを28mlのジクロロメタンおよび4mlのトリフルオロ酢酸の混合物中に溶解し、そしてこの溶液を室温において6時間攪拌した。溶液を蒸発により除去し、そして残留物をメタノールおよび酢酸エチルの混合物で再蒸発させた。酢酸エチルからさらに蒸発させた後、残留物をジエチルエーテルで粉碎すると、0.7gのN²-[2(R)-1(^(R)またはS)-[カルボキシ

シ]-4-フェニルブチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド、異性体1、が白色固体の形態で得られた；MS: 419(M+H)⁺。

【0208】(v) 実施例1(iii)に記載する方法に類似する方法で、0.228gのN²-[2(R)-1(^(R)またはS)-[カルボキシ]-4-フェニルブチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドおよび0.0077gのo-ベンジルヒドロキシアルアミンから、0.192gのN²-[2(R)-[1(^(R)またはS)-[ベンジルオキシカルバモイル]-4-フェニルブチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色泡の形態で得られた；MS: 524(M+H)⁺。

【0209】実施例4-6
実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.135gのN²-[2(R)-[^(R)またはS)-[ベンジル](ベンジルオキシカルバモイル)メチル]-4-フェニルブチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.097gのN²-[2(R)-[1(^(R)またはS)-[ベンジル](ヒドロキシカルバモイル)メチル]-4-フェニルブチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；nmr(MeOD): 7.28-7.07(m, 5H); 4.34(s, 1H); 2.89-2.63(m, 3H); 2.72(s, 3H); 1.62-1.48(m, 1H); 1.47-1.34(m, 1H); 1.18-1.07(m, 1H); 1.04(s, 9H); 0.91(d, 3H, J=6); 0.84(d, 3H, J=6); MS: 406(M+H)⁺。

【0210】出発物質は次のようにして調製した：
(i) 実施例4-5(i)～(v)に記載する方法に類似する方法で、2.0gの1,2-ジベンジル1-t-ブチル4-メチル-1,1,2(R)-ベンタントリカルボキシレートおよび0.53mlのベンジルブロミドから、0.77gのN²-[2(R)-[^(R)またはS)-[ベンジルオキシカルバモイル]メチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS: 496(M+H)⁺。

【0211】実施例4-7
実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.135gのN²-[2(R)-[1(^(R)またはS)-[ベンジルオキシカルバモイル]-4-(メトキシカルボニル)ブチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.10gのN²-[2(R)-[1(^(R)またはS)-[ヒドロキシカルバモイル]-4-(メトキシカルボニル)ブチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-

-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；

nmr (MeOD) : 4.25 (s, 1H) ; 3.62 (s, 3H) ; 2.74-2.62 (m, 4H) ; 2.28 (2H, t, J=7) ; 2.21-2.11 (m, 1H) ; 1.70-1.29 (m, 6H) ; 1.12-1.04 (m, 1H) ; 1.02 (s, 9H) ; 0.89 (d, 3H, J=6) ; 0.83 (d, 3H, J=6) ; MS : 416 (M+H)⁺.

【0212】出発物質は次のようにして調製した：

(1) 実施例45 (i) ~ (v) に記載する方法に類似する方法で、1.82gの1,2-ジベンジル1-t-ブチル4-メチル-1,1,2(R)-ペンタントリカルボキシレートおよび0.8gのメチル4-プロモクロトネットから、0.37gのN²-[2(R)-[1(R)またはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)-4-(メキシカルボニル)ブチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS : 506 (M+H)⁺.

【0213】実施例48

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.135gのN²-[2(R)-[1(R)またはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)-2-フタルイミドエチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.07gのN²-[2(R)-[1(R)またはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-2-フタルイミドエチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；

nmr (MeOD) : 7.88-7.75 (m, 4H) ; 4.33 (s, 1H) ; 4.08 (dd, 1H, J=14, 10) ; 3.57 (dd, 1H, J=14, 4) ; 2.93-2.75 (m, 2H) ; 2.74 (s, 3H) ; 1.66-1.55 (m, 1H) ; 1.52-1.37 (m, 1H) ; 1.18-1.09 (m, 1H) ; 1.08 (s, 9H) ; 0.93 (d, 3H, J=6) ; 0.85 (d, 3H, J=6) ; MS : 475 (M+H)⁺.

【0214】出発物質は次のようにして調製した：

(1) 実施例45 (i) ~ (iv) に記載する方法に類似する方法で、1.82gの1,2-ジベンジル1-t-ブチル4-メチル-1,1,2(R)-ペンタントリカルボキシレートおよび0.96gのN-プロモメチルフタルアミドから、0.73gのN²-[2(R)-[1(R)またはS)-(カルボキシ)-2-フタルイミドエチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS : 460 (M+H)⁺.

【0215】(1) 実施例1 (111) に記載する方法に類似する方法で、0.17gのN²-[2(R)-[1(R)またはS)-(カルボキシ)-2-フタルイミ

ドエチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドおよび0.061gのo-ベンジルヒドロキシカルバモイルから、0.161gのN²-[2(R)-[1(R)またはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)-2-フタルイミドエチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS : 565 (M+H)⁺.

【0216】実施例49

実施例44に記載する方法に類似する方法で、6.44gのN²-[2(R)-[1(R)またはS)-(カルボキシ)-2-フタルイミドエチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、4.74gのN²-[2(R)-[1(R)またはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-2-フタルイミドエチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた。

【0217】実施例50

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.115gのN²-[2(R)-[1-(ベンジルオキシカルバモイル)ブチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.06gのN²-[2(R)-[1-(ヒドロキシカルバモイル)ブチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS : 358 (M+H)⁺.

【0218】出発物質は次のようにして調製した：実施例45 (i) ~ (v) に記載する方法に類似する方法で、1,2-ジベンジル1-t-ブチル4-メチル-1,1,2(R)-ペンタントリカルボキシレートおよびアリルプロミドから、N²-[2(R)-[1-(ベンジルオキシカルボニル)ブチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが異性体の混合物として得られた。

【0219】実施例51

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.198gのN²-[2(R)-[1(R)またはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)-2-(2,6-ジメチルフェニル)エチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.139gのN²-[2(R)-[1(R)またはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-2-(2,6-ジメチルフェニル)エチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；

nmr (MeOD) : 6.92 (s, 3H) ; 4.32 (s, 1H) ; 3.11 (dd, 1H, J=14, 2) ; 2.92-2.82 (m, 1H) ; 2.72 (s, 3H) ; 2.64 (dd, 1H, J=14, 3) ; 2.52-2.43 (m, 1H) ; 2.27 (s, 6H) ; 1.61-1.50 (m, 1H) ; 1.48-1.33 (m,

1 H) ; 1.17-1.088 (m, 1 H) ; 1.07 (s, 9 H) ; 0.93 (d, 3 H, J=6) ; 0.83 (d, 3 H, J=6) ; MS : 434 (M+H)⁺.

【0220】出発物質は次のようにして調製した：実施例45 (1)～(v)に記載する方法に類似する方法で、1, 2-ジベンジル1-t-ブチル4-メチル-1, 1, 2 (R)-ペニンタントリカルボキシレートおよび2, 6-ジメチルベンジルプロミドから、N¹-[2 (R)-[1 (RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)-2-(2, 6-ジメチルフェニル)エチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS : 524 (M+H)⁺。

【0221】実施例52

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.18 g の N¹-[2 (R)-[2-(4-エチルフェニル)-1 (RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)エチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.132 g の N¹-[2 (R)-[2-(4-エチルフェニル)-1 (RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)エチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；
nmr (MeOD) : 7.18-6.96 (m, 4 H) ; 4.33 (s, 1 H) ; 2.84-2.70 (m, 5 H) ; 2.65-2.52 (m, 3 H) ; 2.44-2.35 (m, 1 H) ; 1.58-1.50 (m, 1 H) ; 1.46-1.35 (m, 1 H) ; 1.18 (t, 3 H, J=7) ; 1.17-1.05 (m, 1 H) ; 1.04 (s, 9 H) ; 0.90 (d, 3 H, J=6) ; 0.84 (d, 3 H, J=6) ; MS 434 (M+H)⁺.

【0222】出発物質は次のようにして調製した：実施例45 (1)～(v)に記載する方法に類似する方法で、1, 2-ジベンジル1-t-ブチル4-メチル-1, 1, 2 (R)-ペニンタントリカルボキシレートおよび4-エチルベンジルプロミドから、N¹-[2 (R)-[2-(4-エチルフェニル)-1 (RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)エチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS : 524 (M+H)⁺。

【0223】実施例53

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.1 g の N¹-[2 (R)-1 (RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)-3-メチルブチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.132 g の N¹-[2 (R)-[1 (RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-3-メチルブチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得ら

れた；

nmr (MeOD) : 4.35 (s, 1 H) ; 4.70 (s, 3 H) ; 4.68-4.57 (m, 1 H) ; 2.31-2.19 (m, 1 H) ; 1.75-1.29 (m, 4 H) ; 1.14-0.95 (m, 11 H) ; 0.91-0.78 (m, 12 H) ; MS : 372 (M+H)⁺.

【0224】出発物質は次のようにして調製した：実施例45 (1)～(v)に記載する方法に類似する方法で、1, 2-ジベンジル1-t-ブチル4-メチル-1, 1, 2 (R)-ペニンタントリカルボキシレートおよびメタリルプロミドから、N¹-[2 (R)-1 (RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)-3-メチルブチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS : 462 (M+H)⁺。

【0225】実施例54

実施例44の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.127 g の N¹-[2 (R)-[1 (RまたはS)-(カルボキシ)-2-(1-ナフチル)エチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.033 g の N¹-[2 (R)-[1 (RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-2-(1-ナフチル)エチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；

nmr (MeOD) : 7.99 (m, 1 H) ; 7.83 (m, 1 H) ; 7.71 (d, 1 H, J=7) ; 7.52-7.23 (m, 4 H) ; 4.46 (s, 1 H) ; 3.16 (t, 1 H, J=12) ; 3.00-2.88 (m, 1 H) ; 2.77 (s, 3 H) ; 2.75-2.62 (m, 2 H) ; 1.62-1.38 (m, 2 H) ; 1.21-1.10 (m, 1 H) ; 1.08 (s, 9 H) ; 0.95 (d, 3 H, J=6) ; 0.85 (d, 3 H, J=6) ; MS : 456 (M+H)⁺.

【0226】出発物質は次のようにして調製した：実施例45 (1)～(1 v)に記載する方法に類似する方法で、1, 2-ジベンジル1-t-ブチル4-メチル-1, 1, 2 (R)-ペニンタントリカルボキシレートおよび1-(プロモメチル)ナフタレンから、N¹-[2 (R)-[1 (RまたはS)-(カルボキシ)-2-(1-ナフチル)エチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS : 441 (M+H)⁺。

【0227】実施例55

実施例45 (1)～(v)に記載する方法に類似する方法で、1, 2-ジベンジル1-t-ブチル4-メチル-1, 1, 2 (R)-ペニンタントリカルボキシレートおよび2-(プロモメチル)ナフタレンからそして部(v)においてO-(t-ブチルジフェニルシリル)ヒドロキシルアミンを使用して、N¹-[2 (R)-[1 (Rま

75

たはS) - (t-ブチルジフェニルシリルオキシカルバモイル) - 2 - (2-ナフチル)エチル] - 4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた; MS: 694 (M+H)⁺.

【0228】0.102gのN¹-[2(R)-[1(RまたはS)-(t-ブチルジフェニルシリルオキシカルバモイル) - 2 - (2-ナフチル)エチル] - 4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドを3mlの乾燥テトラヒドロフラン中に溶解し、そして0.15mlのテトラヒドロフラン中の1モルのテトラブチルアンモニウムフルオライドを添加した。室温において1時間攪拌した後、この混合物を1モルの塩酸中に注ぎ、そして生成物は酢酸エチルで数回抽出した。抽出液と一緒にし、そして1モルの塩酸および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をジエチルエーテルで粉砕した。0.049gのN¹-[2(R)-[1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル) - 2 - (2-ナフチル)エチル] - 4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた;

nmr (MeOD) : 7.76 (m, 3H) ; 7.57 (s, 1H) ; 7.42 (m, 2H) ; 7.26 (dd, 1H, J = 7, 2) ; 4.39 (s, 1H) ; 3.01 (t, 1H, J = 1.2) ; 2.92 - 2.79 (m, 2H) ; 2.73 (s, 3H) ; 2.61 - 2.49 (m, 1H) ; 1.65 - 1.52 (m, 1H) ; 1.50 - 1.37 (m, 1H) ; 1.19 - 1.09 (m, 1H) ; 1.07 (s, 9H) ; 0.92 (d, 3H, J = 6) ; 0.85 (d, 3H, J = 6), MS: 456 (M+H)⁺.

【0229】実施例56

実施例44の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.127gのN¹-[2(R)-[1-(RまたはS)-(カルボキシ) - (2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)エチル] - 4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.055gのN²-[2(R)-[2-(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル) - 1 ((RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)エチル] - 4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた;

nmr (MeOD) : 7.99 (d, 2H, J = 7.5) ; 8.28 (d, 2H, J = 7.5) ; 7.75 (t, 2H, J = 7.5) ; 4.72 (dd, 1H, J = 14.10) ; 4.42 (s, 1H) ; 4.02 (dd, 1H, J = 14, 4) ; 3.03 - 2.93 (m, 1H) ; 2.90 - 2.80 (m, 1H) ; 2.74 (s,

76

3H) ; 1.70 - 1.57 (m, 1H) ; 1.53 - 1.38 (m, 1H) ; 1.23 - 1.14 (m, 1H) ; 1.10 (s, 9H) ; 0.94 (d, 3H, J = 6) ; 0.85 (d, 3H, J = 6), MS: 525 (M+H)⁺.

【0230】出発物質は次のようにして調製した:

(i) 実施例45 (i) ~ (iv) に記載する方法に類似する方法で、1, 2-ジベンジル-1-t-ブチル4-メチル-L-1, 2(R)-(カルボキシ) - (2, 3-ジベンタントリカルボキシレートおよびN-(プロモメチル)ナフタルイミドから、N¹-[2(R)-[1(RまたはS)-(カルボキシ) - (2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)エチル] - 4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた; MS: 570 (M+H)⁺.

【0231】実施例57

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.15gのN¹-[2(R)-[2-ベンズアミド-1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)エチル] - 4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから0.112gのN²-[2(R)-[2-ベンズアミド-1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)エチル] - 4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた;

nmr (MeOD) : 7.77 (m, 2H) ; 7.56 - 7.40 (m, 3H) ; 4.28 (s, 1H) ; 3.60 - 3.46 (m, 2H) ; 2.86 - 2.76 (m, 1H) ; 2.72 (s, 3H) ; 2.70 - 2.58 (m, 1H) ; 1.66 - 1.55 (m, 1H) ; 1.50 - 1.36 (m, 1H) ; 1.20 - 1.08 (m, 1H) ; 1.04 (s, 9H) ; 0.92 (d, 3H, J = 6.5) ; 0.85, J = 6.5), MS: 449 (M+H)⁺.

【0232】出発物質は次のようにして調製した:

(i) 5mlのメタノール中の0.226gのN¹-[2(R)-[1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル) - 2-フタルイミドエチル] - 4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドの溶液、8mlのメタノール中の0.33モルのヒドロジン水と物の溶液で処理した。この混合物を室温において一夜攪拌し、そして溶媒を蒸発により除去した。残留物を4mlのクロロホルム/メタノール/酢酸/水(120:15:3:2)とともに攪拌し、そして非溶解固体を通過した。濾液をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、クロロホルム/メタノール/酢酸/水(120:15:3:2)で溶離した。生成物を含有する分画を蒸発させ、そしてトルエンの存在下に数回再蒸発させて水および酢酸を除去した。0.203gのN²

77

- [2-(R)-[2-アミノ-1-(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた;

nmr (MeOD) : 7.50-7.33 (m, 5H) ; 4.93 (m, 2H) ; 4.23 (s, 1H) ; 3.03 (d d, 1H, J=14.9) ; 2.83-2.70 (m, 2H) ; 2.68 (s, 3H) ; 2.44-2.32 (m, 1H) ; 1.58-1.47 (m, 1H) ; 1.45-1.29 (m, 1H) ; 1.10-1.02 (m, 1H) ; 0.99 (s, 9H) ; 0.88 (d, 3H, J=7) ; 0.84 (d, 3H, J=6) .

【0233】(1) 0.2g の N²-[2-(R)-[2-アミノ-1-(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドを、0.05g の N-メチルモルホリン中に溶解した。この溶液を0℃に冷却し、そして0.077g の塩化ベンジルを添加した。室温において20時間攪拌した後、この混合物を5%の水性炭酸水素ナトリウム溶液中に注ぎ、そして生成物を酢酸エチルで溶離した。抽出液を5%の水性クエン酸溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させた。残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチルで溶離すると、0.145g の g の N²-[2-(R)-[2-ベンズアミド-1-(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた;

nmr (MeOD) : 7.80 (m, 2H) ; 7.59-7.42 (m, 3H) ; 7.33-7.19 (m, 5H) ; 4.86 (d, 1H, J=12) ; 4.70 (d, 1H, J=12) ; 4.28 (s, 1H) ; 3.61-3.46 (m, 2H) ; 2.88-2.77 (m, 1H) ; 2.71 (s, 3H) ; 2.65-2.55 (m, 1H) ; 1.60-1.48 (m, 1H) ; 1.46-1.31 (m, 1H) ; 1.11-0.96 (m, 10H) ; 0.90 (d, 3H, J=6) ; 0.83 (d, 3H, J=6) .

【0234】実施例58

実施例57(1)に記載する方法に類似する方法で、生成物を炭酸水素で処理して塩酸塩を形成した後、0.1g の N²-[2-(R)-[1-(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-2-フタルイミドエチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.08g の N²-[2-(R)-[2-アミノ-1-(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド塩酸塩が白色固体の形態で得られた;

nmr (MeOD) : 4.24 (s, 1H) ; 3.23

78

(d d, 1H, J=12.5, 10) ; 2.92 (d d, 1H, J=12.5, 3) ; 2.84-2.76 (m, 1H) ; 2.69 (s, 3H) ; 2.61-2.53 (m, 1H) ; 1.66-1.55 (m, 1H) ; 1.20-1.12 (m, 1H) ; 1.01 (s, 9H) ; 0.89 (d, 3H, J=6) ; 0.85 (d, 3H, J=6) ; MS : 345 (M+H)⁺.

【0235】実施例59

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.105g の N²-[2-(R)-[2-アセトアミド-1-(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.08g の N²-[2-(R)-[2-アセトアミド-1-(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた;

nmr (MeOD) : 4.16 (s, 1H) ; 3.29 (d d, 1H, J=14, 3.5) ; 3.14 (d d, 1H, J=14, 9) ; 2.66-2.57 (m, 4H) ; 2.42-2.33 (m, 1H) ; 1.80 (s, 3H) ; 1.51-1.43 (m, 1H) ; 1.36-1.25 (m, 1H) ; 1.04-0.95 (m, 1H) ; 0.93 (s, 9H) ; 0.80 (d, 3H, J=6) ; 0.74 (d, 3H, J=6) ; MS : 387 (M+H)⁺.

【0236】出発物質は次のようにして調製した: 実施例57(1)に記載する方法に類似する方法で、N²-[2-(R)-[2-アミノ-1-(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドおよび酢酸無水物から、N²-[2-(R)-[2-アセトアミド-1-(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた; MS : 477 (M+H)⁺.

【0237】実施例60

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.18g の N²-[2-(R)-[1-(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)-2-(モルホリノ)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.11g の N²-[2-(R)-[1-(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-2-(モルホリノ)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた;

nmr (MeOD) : 4.23 (s, 1H) ; 3.60 (m, 4H) ; 2.74 (t, 1H, J=12) ; 2.68 (s, 3H) ; 2.63 (d t, 1H, J=10, 4) ; 2.53-2.42 (m, 3H) ; 2.27-2.20 (m, 2H) ; 2.14 (d d, 1H, J=14, 3.

79

5) ; 1.55 - 1.45 (m, 1H) ; 1.42 - 1.30 (m, 1H) ; 1.14 - 1.05 (m, 1H) ; 1.01 (s, 9H) ; 0.86 (d, 3H, J=6) ; 0.82 (d, 3H, J=6) ; MS : 415 (M+H)⁺.

【0238】出発物質は次のようにして調製した：4m¹のジメチルホルムアミド中の0.27gのN²-[2(R)-[2-アミノ-1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド、0.25gのN, N-ジイソプロピルエチルアミンおよび0.5m¹のビス(2-ヨウドエチル)エーテルの混合物を室温において暗所で3日間放置した。この混合物を水中に注ぎ、そして酢酸エチルで溶離した。酢酸エチル抽出液を順次に水、水性チオ硫酸ナトリウム溶液、水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。この溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させた。ジエチルエーテルで粉碎後、0.18gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)-2-(モルホリノ)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS : 505 (M+H)⁺。

【0239】実施例61

0.04gの水素化リチウム1水和物を、4m¹のメタノールおよび8m¹の水の混合物中の0.141gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-2-フタルイミドエチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドの溶液に添加した。15分後、この混合物を1モルの塩酸中に注ぎ、そしてこの溶液を5%のメタノールを含有する酢酸エチルで反復して抽出した。一緒にした抽出液を水で洗浄し、次いで蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで粉碎した後、0.121gのN²-[2(R)-[2-(カルボキシベンズアミド)-1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；

nmr (MeOD) : 7.98 (dd, 1H, J=7.5, 2) ; 7.59 (dt, 1H, J=7.5, 2) ; 7.52 (dt, 1H, J=7.5, 2) ; 7.44 (d d, 1H, J=7.5, 2) ; 4.28 (s, 1H) ; 3.55 (dd, 1H, J=14, 6.5) ; 3.45 (dd, 1H, J=14, 4) ; 2.95 - 2.87 (m, 1H) ; 2.71 (s, 3H) ; 2.70 - 2.62 (m, 1H) ; 1.63 - 1.54 (m, 1H) ; 1.44 - 1.34 (m, 1H) ; 1.15 - 1.06 (m, 1H) ; 1.03 (s, 9H) ; 0.88 (dd, 1H, J=6) ; 0.84 (dd, 1H, J=6) ; MS : 493 (M+H)⁺.

【0240】実施例62

80

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.11gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)-2-(3-カルボキシプロピオンアミド)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.075gのN²-[2(R)-[2-(3-カルボキシプロピオンアミド)-1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた：

nmr (MeOD) : 4.23 (s, 1H) ; 3.39 - 3.21 (m, 2H) ; 2.77 - 2.69 (m, 1H) ; 2.68 (s, 3H) ; 2.55 (t, 2H, J=7) ; 2.49 - 2.37 (m, 3H) ; 1.58 - 1.49 (m, 1H) ; 1.42 - 1.321 (m, 1H) ; 1.12 - 1.03 (m, 1H) ; 0.99 (s, 9H) ; 0.86 (d, 3H, J=6) ; 0.81 (d, 3H, J=6) ; MS 445 (M+H)⁺.

【0241】出発物質は次のようにして調製した：実施例57(1)に記載する方法に類似する方法で、N²-[2(R)-[2-アミノ-1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルボニル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドおよびコハク酸無水物から、N²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルボニル)-2-(3-カルボキシプロピオンアミド)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS : 535 (M+H)⁺。

【0242】実施例63

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.15gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)-2-スクシンイミドエチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.11gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-2-スクシンイミドエチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；

nmr (MeOD) : 3.88 (dd, 1H, J=1.4, 10) ; 3.37 (dd, 1H, J=14, 4) ; 2.80 (dt, 1H, J=14, 3.5) ; 2.72 (s, 3H) ; 2.65 (m, 5H) ; 1.60 - 1.51 (m, 1H) ; 1.46 - 1.35 (m, 1H) ; 1.03 (s, 9H) ; 0.88 (d, 3H, J=6) ; 0.82 (d, 3H, J=6) ; MS : 427 (M+H)⁺.

【0243】出発物質は次のようにして調製した：6m¹の乾燥ジメチルホルムアミド中の0.318gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルボニル)-2-(カルボキシプロピオンアミド)エ

チル] - 4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドの溶液を、0.09gのヒドロキシベンゾトリアゾール、0.09gのN-メチルモルホリンおよび0.144gの1-(3-ジメチルアミノプロピル) - 3-エチルカーボジイミドで処理した。この混合物を室温において20時間攪拌し、次いで5%の水性炭酸水素ナトリウム溶液中に注いだ。生成物を酢酸エチルで抽出し、そして抽出液を5%のクエン酸溶液で洗浄し、そして飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン中の5%のメタノールで溶離すると、0.16gのN¹-[2(R)-[1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)-2-スクシンイミドエチル]-4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた; MS: 517 (M+H)⁺。

【0244】実施例64

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.12gのN¹-[2(R)-[1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)-4-(カルボキシ)ブチル]-4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.088gのN¹-[2(R)-[4-カルボキシ-1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)ブチル]-4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた;

nmr (MeOD) : 4.14 (s, 1H); 2.63 - 2.54 (m, 4H); 2.12 (t, 2H, J=7); 2.10 - 2.02 (m, 1H); 1.8 - 1.22 (m, 6H); 1.02 - 0.93 (m, 1H); 0.91 (s, 9H); 0.78 (d, 3H, J=6); 0.73 (d, 3H, J=6); MS: 402 (M+H)⁺.

【0245】出発物質は次のようにして調製した: 0.09gのN¹-[2(R)-[1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)-4-(メトキシカルボニル)ブチル]-4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド、0.012gの水素化リチウム1水和物、0.55mlのテトラヒドロフランおよび0.36mlの水の混合物を室温において3日間攪拌した。テトラヒドロフランを蒸発により除去し、そして残留物を酢酸エチルで希釈し、そして2つの部分の0.5モルの塩酸で、次いで飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を蒸発により除去すると、0.078gのN¹-[2(R)-[1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)-4-(カルボキシ)ブチル]-4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた; MS: 492 (M+H)⁺。

【0246】実施例65

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.094gの0.094gのN¹-[2(R)-[1-(ベンジルオキシカルバモイル)-4-(1-ビロリジニル)ブチル]-4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドの異性体の混合物から、0.066gのN¹-[2(R)-[1-(ヒドロキシカルバモイル)-4-(1-ビロリジニル)ブチル]-4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが灰色の固体として、ジアステレオマーの混合物として、得られた; MS: 441 (M+H)⁺。

【0247】出発物質は次のようにして調製した:

(1) 実施例45(1)に記載する方法に類似する方法で、5.0gの1,2-ジベンジル1-t-ブチル4-メチル-1,1,2(R)-ペンタントリカルボキシレートおよび3.3gのプロパルギルプロミドから、5.58gの1,2-ジベンジル1-t-ブチル4-メチル-1-(プロブ-2-イン-1-イル)-1,1,2(R)-ペンタントリカルボキシレートが無色の油の形態で得られた; MS: 493 (M+H)⁺。

【0248】(1) 7mlのジオキサン中の0.501gの1,2-ジベンジル1-t-ブチル4-メチル-1-(プロブ-2-イン-1-イル)-1,1,2(R)-ペンタントリカルボキシレート、0.17mlのビロリジン、0.083gのバラホルムアルデヒド、0.39mlの冰酢酸および0.004gの塩化第1銅の混合物を窒素雰囲気下に室温において15分間攪拌し、次いで2時間還流加熱した。次いで、この混合物を室温においてさらに2時間攪拌し、蒸発させ、そして残留物を水とジクロロメタンとの間に分配した。水性相のpHを水酸化アンモニウムの添加により1.0に調節し、そしてジクロロメタン層を分離した。水性相を3つの部分のジクロロメタンで抽出し、そして一緒にした抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、褐色油が得られ、これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル/ヘキサン(4:1)で溶離すると、0.489gの1,2-ジベンジル1-t-ブチル4-メチル-1-(4-ビロリジニルブト-2-イン-1-イル)-1,1,2(R)-ペンタントリカルボキシレートが無色の油の形態で得られた; MS: 576 (M+H)⁺。

【0249】(1) 実施例45(1)～(v)に記載する方法に類似する方法で、1,2-ジベンジル1-t-ブチル4-メチル-1-(4-ビロリジニルブト-2-イン-1-イル)-1,1,2(R)-ペンタントリカルボキシレートから、N¹-[2(R)-[1-(ベンジルオキシカルバモイル)-4-(1-ビロリジニル)ブチル]-4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で、ジアステレオマーの混合物として得られた; MS: 531 (M

$+H$)⁺.

【0250】実施例66

実施例44の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.14gのN¹-[2(R)-[1(RまたはS)-(カルボキシ)-6-フェニルヒドロキシル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.046gのN¹-[2(R)-[1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-6-フェニルヒドロキシル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；

nmr (MeOD) : 7.24 (m, 2H) ; 7.13 (m, 3H) ; 4.25 (s, 1H) ; 2.69 (s, 3H) ; 2.3 (m, 1H) ; 2.55 (t, 2H, J=7) ; 2.17-2.09 (m, 1H) ; 1.64-1.45 (m, 4H) ; 1.42-1.13 (m, 6H) ; 1.10-1.02 (m, 1H) ; 0.98 (s, 9H) ; 0.88 (d, 3H, J=6) ; 0.83 (d, J=6) ; MS 462 (M+H)⁺.

【0251】出発物質は次のようにして調製した：

(1) 実施例45(1)に記載する方法に類似する方法で、7.28gの1, 2-ジベンジル1-t-ブチル4-メチル-1, 1, 2(R)-ペンタントリカルボキシレートおよび3.88gのアリルプロミドから、7.234gの1, 2-ジベンジル1-t-ブチル4-メチル-1-(プロブ-2-エン-1-イル)-1, 1, 2(R)-ペンタントリカルボキシレートが無色の油の形態で得られた；MS : 495 (M+H)⁺.

【0252】(1) 1.23gの1, 2-ジベンジル1-t-ブチル4-メチル-1-(プロブ-2-エン-1-イル)-1, 1, 2(R)-ペンタントリカルボキシレート、3m1のオスミウムテトロキシドの1%の水溶液、2.44gの過ヨウ素酸ナトリウム、15m1のジエチルエーテルおよび15m1の水の混合物を室温において1時間攪拌した。さらに3.25gの過ヨウ素ナトリウムを添加し、そしてこの混合物を室温において24時間攪拌した。エーテル層を分離し、そして水性層をジエチルエーテルで溶離した。一緒にしたエーテル層を5%の水性アスコルビン酸溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で反復して洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、この溶液を蒸発させ、そして残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン/ジエチルエーテル(8:1)で溶離すると、0.955gの1, 2-ジベンジル1-t-ブチル1-(ホルミルメチル)-4-メチル-1, 1, 2(R)-ペンタントリカルボキシレートが無色の油の形態で得られた；MS : 497 (M+H)⁺.

【0253】(1) 8m1の乾燥テトラヒドロフラン中の0.496gの1, 2-ジベンジル1-t-ブチル1-(ホルミルメチル)-4-メチル-1, 1, 2

(R)-ペンタントリカルボキシレート、0.176gの炭酸カリウムおよび0.576gの3-フェニルプロピルトリフェニルホスホニウムプロミドの混合物を空素雰囲気下に3日間還流加熱した。溶媒を蒸発により除去し、そしてジエチルエーテルとともに攪拌した。分離した固体を通過し、そして滤液を蒸発させた。残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン/酢酸エチル(6:1)で溶離すると、0.397gの1, 2-ジベンジル1-t-ブチル4-メチル-1-(5-フェニルペント-2-エン-1-イル)-1, 1, 2(R)-ペンタントリカルボキシレートが無色の油の形態で得られた。

【0254】(1v) 実施例45(1)～(1v)に記載する方法に類似する方法で、1, 2-ジベンジル1-t-ブチル4-メチル-1-(5-フェニルペント-2-エン-1-イル)-1, 1, 2(R)-ペンタントリカルボキシレートから、N¹-[2(R)-[1(RまたはS)-(カルボキシ)-6-フェニルヒドロキシル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS : 447 (M+H)⁺.

【0255】実施例67

実施例44の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.15gのN¹-[2(R)-[4-アセトキシ-1(RまたはS)-(カルボキシ)ブチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.043gのN¹-[2(R)-[4-アセトキシ-1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)ブチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；

nmr (MeOD) : 4.22 (s, 1H) ; 4.02-3.68 (m, 2H) ; 2.68-2.60 (m, 4H) ; 2.2 (dt, 1H, J=11, 3.5) ; 1.93 (s, 3H) ; 1.65-1.37 (m, 5H) ; 1.36-1.26 (m, 1H) ; 1.06-0.98 (m, 1H) ; 0.96 (s, 9H) ; 0.84 (d, 3H, J=7) ; 0.77 (d, 3H, J=7) ; MS : 416 (M+H)⁺.

【0256】出発物質は次のようにして調製した：

(1) 5m1の乾燥ジエチルエーテル中の2.47gの1, 2-ジベンジル1-t-ブチル4-メチル-1-(プロブ-2-エン-1-イル)-1, 1, 2(R)-ペンタントリカルボキシレートの溶液を0℃冷却し、そして0.325m1のモノクロロボランメチルサルファイド鉛塩を添加した。この混合物を室温において2時間攪拌し、次いで0℃に冷却し、そして0.5m1の水、2.3m1の1.5モルの水性水酸化ナトリウム溶液および2.3m1の30%の水性過酸化水素を添加した。この混合物を室温において3時間攪拌し、次いで5%の

水性クエン酸溶液で酸性化した。生成物をジエチルエーテルで抽出し、抽出液を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、そして蒸発させた。残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン／酢酸エチル（5：1）で溶離すると、1.098 g の 1, 2-ジベンジル 1-t-ブチル 1-(3-ヒドロキシプロピル) - 4-メチル-1, 1, 2(R) - ベンタントリカルボキシレートが無色の油の形態で得られた；MS : 513 (M+H)⁺。

【0257】(1ii) 0℃の10m1のピリジン中の1.069 g の 1, 2-ジベンジル 1-t-ブチル 1-(3-ヒドロキシプロピル) - 4-メチル-1, 1, 2(R) - ベンタントリカルボキシレートの溶液を、0.643 g の酢酸無水物で処理した。この混合物を室温において20時間攪拌し、そして蒸発させた。残留物を酢酸エチル中に溶解し、そしてこの溶液を1モルの塩酸および飽和水性水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、そして無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を蒸発により除去すると、1.155 g の 1, 2-ジベンジル 1-t-ブチル 1-(3-アセトキシプロピル) - 4-メチル-1, 1, 2(R) - ベンタントリカルボキシレートが油の形態で得られた。

【0258】(iv) 実施例45(1)～(iv)に記載する方法に類似する方法で、1, 2-ジベンジル 1-t-ブチル 1-(3-アセトキシプロピル) - 4-メチル-1, 1, 2(R) - ベンタントリカルボキシレートから、N²-[2(R) - [4-アセトキシ-1(RまたはS) - (カルボキシ)ブチル] - 4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS : 401 (M+H)⁺。

【0259】実施例68

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.058 g の N²-[2(R) - [1(RまたはS) - (ベンジルオキシカルバモイル) - 4-ヒドロキシブチル] - 4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.027 g の N²-[2(R) - [1(RまたはS) - (ヒドロキシカルバモイル)ブチル] - 4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；

nmr (MeOD) : 4.25 (s, 1H) ; 3.46 (t, 2H, J=6) ; 2.70 (s, 3H) ; 2.67 (d t, 1H, J=11, 4) ; 2.16 (d t, 1H, J=11, 3.5) ; 1.67-1.31 (m, 6H) ; 1.12-1.04 (m, 1H) ; 1.01 (s, 9H) ; 0.88 (d, 3H, J=6) ; 0.83 (d, 3H, J=6) ; MS : 374 (M+H)⁺。

【0260】出発物質は次のようにして調製した：

(i) 実施例1(1ii)に記載する方法に類似する方法で、N²-[2(R) - [4-アセトキシ-1(Rま

たはS) - (カルボキシ)ブチル] - 4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、N²-[2(R) - [4-アセトキシ-1(RまたはS) - (ベンジルオキシカルバモイル)ブチル] - 4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた。

【0261】(i) 実施例64の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.1 g の N²-[2(R) - [4-アセトキシ-1(RまたはS) - (ベンジルオキシカルバモイル)ブチル] - 4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；

10 nmr (MeOD) : 7.46 (m, 2H) ; 7.37 (m, 3H) ; 4.88 (m, 2H) ; 4.23 (s, 1H) ; 3.44 (t, 2H, J=7) ; 2.74-2.65 (m, 4H) ; 2.14-2.06 (m, 1H) ; 1.63-1.55 (m, 1H) ; 1.50-1.29 (m, 6H) ; 1.04-0.95 (m, 10H) ; 0.87 (d, 3H, J=7) ; 0.82 (d, 3H, J=7)。

【0262】実施例69

実施例44の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.1 g の N²-[2(R) - [1(RまたはS) - (カルボキシ) - 3-フタルイミドプロピル] - 4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリ

30 ンアミドから、0.060 g の N²-[2(R) - [1(RまたはS) - (ヒドロキシカルバモイル) - 3-フタルイミドプロピル] - 4-メチルバレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；

nmr (MeOD) : 7.87-7.76 (m, 4H) ; 4.20 (s, 1H) ; 3.68-3.51 (m, 2H) ; 2.74-2.65 (m, 4H) ; 2.22 (d t, 1H, J=10, 3.5) ; 2.05-1.93 (m, 1H) ; 1.85-1.75 (m, 1H) ; 1.54-1.45 (m, 1H) ; 1.41-1.29 (m, 1H) ; 1.13-1.04 (m, 1H) ; 1.06 (s, 9H) ; 0.86 (d, 3H, J=6) ; 0.81 (d, 3H, J=6) ; MS : 489 (M+H)⁺。

【0263】出発物質は次のようにして調製した：

(i) 8.2 m1のテトラヒドロフラン中のボランの1モルの溶液を、4.0 m1の乾燥テトラヒドロフラン中の4.055 g の 1, 2-ジベンジル 1-t-ブチル 1-(ホルミルメチル) - 4-メチル-1, 1, 2(R) - ベンタントリカルボキシレートの溶液に添加した。5分間攪拌した後、この混合物を5%水性クエン酸溶液で酸

性化し、そして酢酸エチルで2回抽出した。一緒にした抽出液を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させた。残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン／酢酸エチルで溶離すると、2.518 gの1, 2-ジベンジル-1-t-ブチル-1-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-1, 1, 2(R)-ベンタントリカルボキシレートが無色の油の形態で得られた。

【0264】(11) 50 m1の乾燥テトラヒドロフラン中の2.911 gの1, 2-ジベンジル-1-t-ブチル-1-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-1, 1, 2(R)-ベンタントリカルボキシレートおよび1.755 gのフタルイミドの混合物を0℃に冷却し、そして2.047 gのジエチルアゾジカルボキシレートを添加した。この混合物を空素雰囲気下に室温において20時間攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン／酢酸エチル(5:1)で溶離すると、3.001 gの1, 2-ジベンジル-1-t-ブチル-1-(2-フタルイミドエチル)-4-メチル-1, 1, 2(R)-ベンタントリカルボキシレートが無色のガムの形態で得られた。

【0265】(111) 実施例45(11)～(1v)に記載する方法に類似する方法で、1, 2-ジベンジル-1-t-ブチル-1-(2-フタルイミドエチル)-4-メチル-1, 1, 2(R)-ベンタントリカルボキシレートから、N²-[2(R)]-[1(RまたはS)-(カルボキシ)-3-フタルイミドプロピル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS: 474 (M+H)⁺。

【0266】実施例70

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.075 gのN²-[2(R)]-[1-(ベンジルオキシカルバモイル)-2-メチルプロピル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドの異性体の1:1混合物から、0.041 gのN²-[2(R)]-[1-(ヒドロキシカルバモイル)-2-メチルプロピル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS: 358 (M+H)⁺。

【0267】出発物質は次のようにして調製した：

(1) 実施例45(1)に記載する方法に類似する方法で、1-ベンジル-4-t-ブチル-3-t-ブトキシカルボニル-2(R)-イソプロピルスクシネットおよびヨウ化イソブチルから、1-ベンジル-4-t-ブチル-3-t-ブトキシカルボニル-2(R)-イソブチル-3-イソプロピルスクシネットが油の形態で得られた；MS: 463 (M+H)⁺。

【0268】(11) 実施例2(111)に記載する方

50

法に類似する方法で、1-ベンジル-4-t-ブチル-3-t-ブトキシカルボニル-2(R)-イソブチル-3-イソプロピルスクシネットから、1-ベンジル-2(R)-イソブチル-3-(RS)-イソプロピルスクシネットが無色の油の形態で得られた；MS: 306 (M+H)⁺。

【0269】(111) 0.19 gの1-ベンジル-2(R)-イソブチル-3-(RS)-イソプロピルスクシネットを5 m1のジクロロメタン中に溶解し、そしてこの溶液を-70℃に冷却した。5 m1のイソブテンを添加し、次いで2滴の濃硫酸を添加した。フラスコに緊密に蓋をし、そしてこの混合物を室温において3日間攪拌した。この混合物を5%の水性炭酸水素ナトリウム溶液中に注ぎ、そして生成物をジエチルエーテルが4回抽出した。一緒にした抽出液を5%の水性炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、次いで飽和水性塩化ナトリウム溶液で洗浄した。この溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させ、そして残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン／ジエチルエーテル(8:1)で溶離すると、0.134 gの1-ベンジル-4-t-ブチル-2(R)-イソブチル-3-(RS)-イソプロピルスクシネットが無色の油の形態で得られた；MS: 363 (M+H)⁺。

【0270】(1v) 0.134 gの1-ベンジル-4-t-ブチル-2(R)-イソブチル-3-(RS)-イソプロピルスクシネットを、0.08 gの10%の炭素担持パラジウムを含有する10 m1のメタノール中に溶解した。水素雰囲気下に8時間煮沸した後、触媒を濾過により除去し、そして溶媒を蒸発により除去すると、4-t-ブチル-2(R)-イソブチル-3-(RS)-イソプロピルスクシネットが無色のガムの形態で得られた；MS: 273 (M+H)⁺。

【0271】(v) 実施例1(1)～(111)に記載する方法に類似する方法で、4-t-ブチル-2(R)-イソブチル-3-(RS)-イソプロピルスクシネットから、N²-[2(R)]-1-(ベンジルオキシカルバモイル)-2-メチルプロピル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体がの形態で得られた；MS: 399 (M+H)⁺。

【0272】実施例71

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.115 gのN²-[2(R)]-[2-(4-ビフェニリル)-1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.065 gのN²-[2(R)]-[2-(4-ビフェニリル)-1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；

¹H nmr (MeOD): 7.60-7.17 (m, 9H) ;

4.36 (s, 3H) ; 2.94 - 2.68 (m, 6H) ; 2.53 - 2.42 (m, 1H) ; 1.63 - 1.52 (m, 1H) ; 1.50 - 1.33 (m, 1H) ; 1.19 - 1.08 (m, 1H) ; 1.07 (s, 9H) ; 0.94 (d, 3H, J=6) ; 0.85 (d, 3H, J=6) ; MS : 482 (M+H)⁺.

【0273】出発物質は次のようにして調製した：実施例45 (1) ~ (v) に記載する方法に類似する方法で、1, 2-ジベンジル1-t-ブチル4-メチル-1, 1, 2 (R)-ペニンタトリカルボキシレートおよび4-フェニルベンジルプロミドから、N¹-[2 (R)-[2-(4-ビフェニリル)1 (RまたはS)- (ベンジルオキシカルバモイル)エチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS : 572 (M+H)⁺.

【0274】実施例72

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.155gのN²-[2 (R)-[2-(3-ビフェニリル)1 (RまたはS)- (ベンジルオキシカルバモイル)エチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.105gのN²-[2 (R)-[2-(3-ビフェニリル)1 (RまたはS)- (ヒドロキシカルバモイル)エチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；

nmr (MeOD) : 7.58 (m, 2H) ; 7.46 - 7.28 (m, 6H) ; 7.05 (m, 1H) ; 4.34 (s, 1H) ; 2.98 - 2.68 (m, 6H) ; 2.54 - 2.43 (m, 1H) ; 1.62 - 1.52 (m, 1H) ; 1.49 - 1.37 (m, 1H) ; 1.23 - 1.10 (m, 1H) ; 1.07 (s, 9H) ; 0.93 (d, 3H, J=6H) ; 0.85 (d, 3H, J=6H) ; MS : 482 (M+H)⁺.

【0275】出発物質は次のようにして調製した：実施例45 (1) ~ (v) に記載する方法に類似する方法で、1, 2-ジベンジル1-t-ブチル4-メチル-1, 1, 2 (R)-ペニンタトリカルボキシレートおよび3-フェニルベンジルプロミドから、N¹-[2 (R)-[2-(3-ビフェニリル)1 (RまたはS)- (ベンジルオキシカルバモイル)エチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS : 572 (M+H)⁺.

【0276】実施例73

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、5.52gのN²-[2 (R)-[1 (S)- (ベンジルオキシカルバモイル)エチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、3.92gのN²-[2 (R)-[1 (S)- (ヒ

ドロキシカルバモイル)エチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；

nmr (CD₃OD) : 4.27 (s, 1H) ; 2.72 - 2.62 (m, 4H) ; 2.32 - 2.2 (m, 1H) ; 1.58 - 1.45 (m, 1H) ; 1.43 - 1.28 (m, 1H) ; 1.13 - 1.05 (m, 4H) ; 1.02 (s, 9H) ; 0.89 (d, 3H, J=5) ; 0.83 (d, 3H, J=5) ; MS : 330 (M+H)⁺.

【0277】出発物質は次のようにして調製した：

(1) 400gのD-ロイシンを296mlの濃硫酸を含有する5リットルの水中に溶解し、そして-2℃に冷却した。1.25リットルの水中の421gの溶液をゆっくり添加し、その間温度を-2℃に保持した。この混合物を0℃において1.5時間攪拌し、次いで室温に一夜加温した。この混合物を酢酸エチルで3回抽出した。一緒にした有機抽出液を塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、168gのD-ロイシン酸が淡黄色油として得られた。

【0278】上の節に従い得られた水性相を-2℃に冷却し、そしてその節に記載するのと同一の方法で重硝酸ナトリウムで処理して、さらに222gのD-ロイシン酸を黄色油として得た（合計の収量390g）。

【0279】(1) 278gのベンジルプロミドを、2.5リットルの酢酸エチル中の215gのD-ロイシン酸および246gのトリエチルアミンの攪拌した溶液に添加した。次いで、この混合物を還流下に5時間攪拌し、冷却し、そして濾過してトリエチルアミン臭化水素酸塩を除去した。濾液を2モルの塩酸、水、飽和重炭酸ナトリウム溶液、次いで飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、225gのD-ロイシン酸が黄色液体として得られた。

【0280】(1) 500mlのジクロロメタン中の177gのD-ロイシン酸ベンジルエステルの溶液を、1リットルのジクロロメタン中の248gのトリフルオロメタンスルホン酸無水物の攪拌した溶液に、0℃において1.5時間かけて添加した。この混合物を0℃において一夜攪拌し、次いで2回水、飽和重炭酸ナトリウム溶液および飽和ブラインで洗浄した。有機抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、258gの褐色油が得られた。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中の2%の酢酸エチルで溶離すると、223gのベンジル2-(R)-トリフルオロメタンスルホニル-4-メチルバレートが黄色油として得られた；Rf = 0.52 (10%の酢酸エチル/ヘキサン)。

【0281】(1) 150mlの乾燥N,N-ジメチルホルムアミド中の147gのベンジルt-ブチルマロン酸の溶液を、800mlのN,N-ジメチルホルム

91

アミド中の14.9gの水素化ナトリウムの搅拌した懸濁液に30分かけて滴々添加した。ガス発生が止むまで、この溶液を室温において1時間搅拌した。この溶液を0℃に冷却し、そして750mlの乾燥ジクロロメタン中のベンジル2-(R)-トリフルオロメタンスルホニル-4-メチルパレリートで処理した。この溶液を0℃において1時間搅拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物を2リットルのジクロロメタン中に溶解した。この溶液を水、飽和塩化ナトリウム溶液および塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、276gの黄色油が得られた。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中の5%の酢酸エチルで溶離すると、230.5gの1,2-ジベンジル-1-t-ブチル4-メチル-1,1,2(R)-ペンタントリカルボキシレートが無色の油として得られた。

【0282】(v) 212mlのイソプロパノール中の17.05gの1,2-ジベンジル-1-t-ブチル4-メチル-1,1,2(R)-ペンタントリカルボキシレートの溶液を、5.2gの10%の炭素担持パラジウムの存在下に水素化した。触媒を濾過により除去し、そして滤液を10.36mlのピリジンおよび43.7mlの40%の水性ホルムアルデヒドで処理した。この混合物を室温において4日間搅拌し、蒸発乾固し、そして残留物を酢酸エチル中に溶解した。この溶液を5%水性クエン酸溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を蒸発により除去し、そして得られた油をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、1.5%のメタノール/ジクロロメタンで溶離すると、7.98gの4-t-ブチル-2(R)-イソブチル-3-メチレンスクシネットが油として得られた；MS: 24 (M+H)⁺。

【0283】(v) 400mlの酢酸エチル中の7.92gの4-t-ブチル-2(R)-イソブチル-3-メチレンスクシネットの溶液を、790mgの10%の炭素担持パラジウムの存在下に水素化した。触媒を濾過により除去し、そして滤液の体積を70mlに減少した。この溶液を70℃に加熱し、次いで6mlのジクロロメタンで処理した。固体を150mlの酢酸エチル中に溶解し、そしてこの溶液を一夜放冷した。固体を濾過し、少量の乾燥ジエチルエーテルで洗浄し、そして酢酸エチルから1回再結晶化した。この溶液を2回0.5モルの硫酸、抽出および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、3.32gの4-t-ブチル-2(R)-イソブチル-3(S)-メチルスクシネットが得られた；MS: 245 (M+H)⁺。

【0284】(v) 実施例1(1)～(11)に記載する方法に類似する方法で、3.32gの4-t-ブチル-2(R)-イソブチル-3(S)-メチルスク

92

シネットから、5.52gのN¹-[2(R)-[1(S)-(ベンジルオキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体として得られた；MS: 420 (M+H)⁺。

【0285】実施例74

実施例44の最初の節に記載する方法に類似する方法において、1.34gの実施例45(1)～(1v)に類似する方法で調製したN¹-[2(R)-[1(RS)-カルボキシ)-5-フタルimidベンチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.42gのN¹-[2(R)-[1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-5-フタルimidベンチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体として得られた；MS: 517 (M+H)⁺；nmr (CD₃OD) : 8.07 (d, 1H, J=10) ; 7.95 (m, 1H) ; 7.84-7.75 (m, 4H) ; 4.24 (m, 1H) ; 3.59 (t, 2H, J=7) ; 2.7-2.63 (m, 4H) ; 2.13 (m, 1H) ; 1.68-1.54 (m, 3H) ; 1.52-1.46 (m, 1H) ; 1.4-1.28 (m, 3H) ; 1.24-1.13 (m, 1H) ; 1.09-1.02 (m, 1H) ; 1.00s, 9H) ; 0.85 (d, 3H, J=6) ; 0.80 (d, 3H, J=6)。

【0286】実施例75

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、125mgの実施例45(1)～(1v)に類似する方法で調製したN¹-[2(R)-[(RまたはS)(アミノ)(ベンジルオキシカルバモイル)メチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、62mgのN¹-[2(R)-[(RまたはS)(アミノ)(ヒドロキシカルバモイル)メチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが淡黄色固体として得られた；MS: 331.2345。

【0287】実施例78

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、60mgの実施例45(1)～(v)に記載する方法に類似する方法で調製したN¹-[2(R)-[(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)(2-フェナセチルアミド)メチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、46mgのN¹-[2(R)-[(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)(2-フェナセチルアミド)メチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが淡黄色固体として得られた；MS: 449 (M+H)⁺；nmr (CD₃OD) : 7.32-7.20 (m, 5H) ; 4.45 (d, 1H, J=8) ; 4.23 (s, 1H) ; 3.58-3.46 (m,

93

2 H) ; 3.07 - 2.90 (m, 1 H) ; 2.72 (s, 3 H) ; 1.52 - 1.26 (m, 3 H) ; 1.21 - 1.02 (m, 1 H) ; 0.98 (s, 9 H) ; 0.86 - 0.78 (m, 6 H).

【0288】実施例77

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、200mgの実施例1(1)～(111)に記載する方法に類似する方法で調製した4-[N-2(R)-{(ベンジルオキシカルバモイル)-4-メチルバレリル}-3-メチル-L-パリル]アミノ]酪酸から、1.62mgの4-[N-2(R)-{(ヒドロキシカルバモイル)-4-メチルバレリル}-3-メチル-L-パリル]アミノ]酪酸が白色固体として得られた；MS : 388 (M+H)⁺；nmr (CD₃OD) : 7.83 (d, 1 H, J=9) ; 4.22 (m, 1 H) ; 3.26 - 3.15 (m, 2 H) ; 2.98 - 2.90 (m, 1 H) ; 2.35 - 2.26 (m, 3 H) ; 2.20 - 2.13 (m, 1 H) ; 1.83 - 1.74 (m, 2 H) ; 1.62 - 1.42 (m, 2 H) ; 1.24 - 1.14 (m, 1 H) ; 1.0 (s, 9 H) ; 0.92 (d, 3 H, J=7) ; 0.86 (d, 3 H, J=7)。

【0289】実施例78

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、200mgの実施例1(1)～(111)に記載する方法に類似する方法で調製したメチル-4-[N-2(R)-{(ベンジルオキシカルバモイル)メチル}-4-メチルバレリル]-3-メチル-L-パリル]アミノ]ブチレートから、1.56mgのメチル-4-[N-2(R)-{(ヒドロキシカルバモイル)メチル}-4-メチルバレリル]-3-メチル-L-パリル]アミノ]ブチレートが灰色の粉末として得られた；nmr (CD₃OD) : 4.22 (s, 1 H) ; 3.66 (s, 3 H) ; 3.26 - 3.13 (m, 2 H) ; 2.98 - 2.89 (m, 1 H) ; 2.38 - 2.26 (m, 3 H) ; 2.20 - 2.13 (m, 1 H) ; 1.85 - 1.71 (m, 2 H) ; 1.62 - 1.42 (m, 2 H) ; 1.22 - 1.13 (m, 1 H) ; 1.0 (s, 9 H) ; 0.91 (d, 3 H, J=8) ; 0.86 (d, 3 H, J=8)。

【0290】実施例79

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、200mgの実施例1(1)～(111)に記載する方法に類似する方法で調製した4-[N-[2(R)-{(ベンジルオキシカルバモイル)メチル}-4-メチルバレリル]-3-メチル-L-パリル]アミノ]-N-メチルブチルアミドから、1.39mgの4-[N-[2(R)-{(ヒドロキシカルバモイル)メチル}-4-メチルバレリル]-3-メチル-L-パリル]アミノ]-N-メチルブチルアミドが灰色の固体と

94

して得られた；

nmr (CD₃OD) : 4.19 (s, 1 H) ; 3.25 - 3.10 (m, 2 H) ; 3.0 - 2.89 (m, 1 H) ; 2.62 (s, 3 H) ; 2.35 - 2.27 (m, 1 H) ; 2.22 - 2.15 (n, 2 H) ; 1.82 - 1.72 (m, 2 H) ; 1.62 - 1.41 (m, 2 H) ; 1.23 - 1.14 (1.0 (s, 9 H) ; 0.91 (d, 3 H, J=8) ; 0.86 (d, 3 H, J=8)。

【0291】実施例80

10 実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.165gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-{(ベンジルオキシカルバモイル)-4-(カルバモイル)ブチル}-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.11gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-{(ヒドロキシカルバモイル)-4-(カルバモイル)ブチル}-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；

20 nmr (MeOD) : 4.15 (s, 1 H) ; 2.61 (s, 3 H) ; 2.58 (d t, 1 H, J=11, 3) ; 2.12 - 2.02 (m, 3 H) ; 1.58 - 1.45 (m, 4 H) ; 1.33 - 1.18 (m, 2 H) ; 1.02 - 0.93 (m, 1 H) ; 0.92 (s, 9 H) ; 0.78 (d, 3 H, J=6) ; 0.73 (d, 3 H, J=6) ; MS : 401 (M+H)⁺。

【0292】出発物質は次のようにして調製した；5mLの乾燥ジメチルホルムアミド中の0.177gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-{(ベンジルオキシカルバモイル)-4-(カルボキシ)ブチル}-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド、0.062gの1-ヒドロキシベンゾトリニアソールアンモニウム塩、0.005mLのN-メチルモルホリンおよび0.078gの1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカーボジイミド塩酸塩の混合物を0℃において1時間攪拌し、次いでさらに温湿度において2日間攪拌した。この溶液を水性炭酸水素ナトリウム溶液中に注ぎ、そして生成物を酢酸エチルで4回抽出した。一緒にした酢酸エチル抽出液を順次に水性炭酸水素ナトリウム溶液、1モルの塩酸、飽和塩化ナトリウム溶液で

30 洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、0.166gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-{(ベンジルオキシカルバモイル)-4-(カルバモイル)ブチル}-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが無色のガムの形態で得られた；MS : 491 (M+H)⁺。

40 【0293】次の実施例により、本発明により提供されるアミノ酸誘導体を含有する製剤を例示する。
【0294】

実施例A

95

次の成分を含有する鉱剤を慣用方法で調製することができる:

成分	鉱剤当たり
アミノ酸誘導体	10.0mg
ラクトース	125.0mg
トウモロコシ澱粉	75.0mg
タルク	4.0mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0mg
合計重量	215.0mg

実施例B

次の成分を含有するカプセル剤を慣用方法で調製することができる:

成分	鉱剤当たり
アミノ酸誘導体	10.0mg
ラクトース	165.0mg
トウモロコシ澱粉	20.0mg
タルク	5.0mg
カプセル充填重量	200.0mg

本発明の主な特徴および態様は、次の通りである。

【0295】1. 一般式

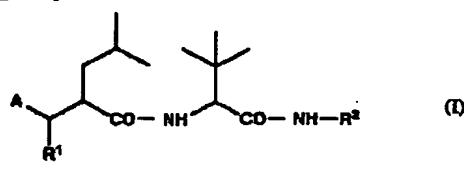
* 【0297】式中、Aは基

【0296】

【0298】

【化23】

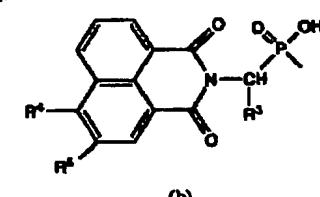
20



または

$\text{HO}-\text{HN}-\text{C}(=\text{O})-$

(a)



(b)

【0299】であり、R¹は水素、アミノ、保護されたアミノ、アシリアルアミノまたは低級アルキルであり、該低級アルキルはアリール、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アミノ、保護されたアミノ、アシリアルアミノ、マレイイミド、スクシンイミド、ナフタルイミド、2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ【d, e】イソキノル-2-イル、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、モノ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)アミノ、カルボキシ-低級アルカノイルアミノ、ピロリジノまたはモルホリノで置換されていてもよく、R¹は水素または低級アルキルであり、該低級アルキルはアリール、アミノ、保護されたアミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、グアニジノ、カルボキシル、保護されたカルボキシル、カルバモイル、モノ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルコキシ)カルボキシル、ジヒドロキシカルボキシル、ジヒドロキシカルボキシル、モルホリノで置換されていてもよく、R²は水素または低級アルキルであり、該低級アルキルはアリール、アミノ、保護されたアミノ、アセチルアミノまたは低級アルキルであり、該低級アルキルはヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アミノまたは保護されたアミノにより置換されていてもよい、R³は水素、ヒドロキシ、低級アルコキシまたはベンジルオキシであり、そしてR⁴は水素またはハロゲンである、の化合物およびそれらの製剤学的に許容されるうる塩。

【0300】2. R¹が水素、アミノ、アセチルアミノまたは低級アルキルであり、該低級アルキルはヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アミノまたは保護されたアミノにより置換されていてもよく、そしてR²が水素または低級アルキルであり、該低級アルキルはアリール、アミノ、保護されたアミノ、アセチルアミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、グアニジノ、カルボキシル、保護されたカルボキシル、ジ(低級アルコキシ)カルボキシル、ジヒドロキシカルボキシル、ジヒドロキシカルボキシル、モルホリノで置換されていてもよく、アリール、アミノ、保護されたアミノ、アセチルアミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、グアニジノ、カルボキシル、保護されたカルボキシル、ジ(低級アルコキシ)カルボキシル、ホスフィニアルコキシ)ホスフィニル、ジヒドロキシホスフィニル、ピロリジノ、ピベリジ

50

ノまたはモルホリノにより置換されていてもよい、上記第1項記載の化合物。

【0301】3、R¹が水素、アミノ、アセチルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノまたは低級アルキルであり、該低級アルキルはアミノ、フェニル、フタルイミド、スクシンイミド、カルボキシ、アルコキシカルボニル、モルホリノ、ヒドロキシまたはアセトキシにより置換されていてもよい、上記第1または2項記載の化合物。

【0302】4、R¹が水素、アミノ、アセチルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、メチル、5-アミノペンチル、4-フタルイミドブチル、5-フタルイミドベンチル、5-ヒドロキシベンチル、5-アセトキシベンチル、アミノメチル、フタルイミドメチル、スクシンイミドメチル、ベンジル、3-フェニルプロピル、3-カルボキシプロピル、3-メトキシカルボニルプロピル、ベンゾイルアミノメチル、モルホリノメチル、アセチルアミノメチル、2-フタルイミドエチル、3-ヒドロキシプロピルまたは3-アセトキシプロピルである、上記第3項記載の化合物。

【0303】5、R²が低級アルキルであり、該低級アルキルはアミノ、アリール、グアニジノ、カルボキシ、ジ(低級アルコキシ)ホスフィニル、ジヒドロキシホスフィニルまたはモルホリノにより置換されていてもよい、上記第1~4項のいずれかに記載の化合物。

【0304】6、R²がメチル、4-アミノブチル、1-フェニルエチル、5-カルボキシベンチル、ジエトキシホスフィニルメチル、ジヒドロキシホスフィニルメチルまたは5-モルホリノフェニルである、上記第5項記載の化合物。

【0305】7、R³が水素、ヒドロキシメチル、2-アミノエチルまたは4-アミノブチルである、上記第1~6項のいずれかに記載の化合物。

【0306】8、R³が水素である、上記第7項記載の化合物。

【0307】9、R⁴が水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシである、上記第1~8項のいずれかに記載の化合物。

【0308】10、R⁴が水素またはヒドロキシである、上記第9項記載の化合物。

【0309】11、R⁵が水素または臭素である、上記第1~10項のいずれかに記載の化合物。

【0310】12、N²-[(R)-[ヒドロキシカルバモイルメチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド。

【0311】13、N²-[2(RまたはS)-[1(S)-[ヒドロキシカルバモイル]エチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド(異性体2)。

【0312】14、N²-[2(RまたはS)-

[[[(5-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド。

【0313】15、N²-[2(RまたはS)-[[[(R)-(アミノ)[(5-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド。

【0314】16、N²-[2(RまたはS)-[[[(R)-(アミノ)[(2, 3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド。

【0315】17、N²-[2(R)-[1(RまたはS)-[(ヒドロキシカルバモイル)-2-フタルイミドエチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド。

【0316】18、N²-[2(R)-[1(RまたはS)-[(ヒドロキシカルバモイル)-4-(メトキシカルボニル)ブチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド。

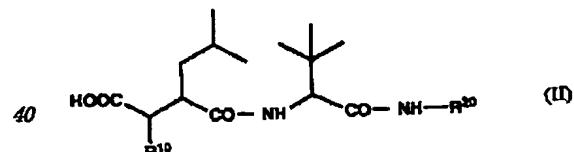
【0317】19、N²-[2(R)-[1(RまたはS)-[(ヒドロキシカルバモイル)-4-フェニルブチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド。

【0318】20、N²-[2(R)-[1(RまたはS)-[(ヒドロキシカルバモイル)-2-スクシンイミドエチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド。

【0319】21、一般式

【0320】

【化25】



【0321】式中、R¹⁰は水素、保護されたアミノ、アシルアミノまたは低級アルキルであり、該低級アルキルはアリール、保護されたヒドロキシ、保護されたアミノ、アシルアミノ、マレイミド、スクシンイミド、フタルイミド、2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル、保護されたカルボキシ、カルバモイル、モノ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級

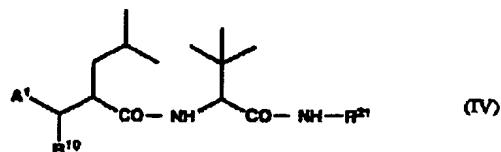
99

アルキル)アミノ、カルボキシ-低級アルカノイルアミノ、ピロリジノまたはモルホリノにより置換されていてもよく、そしてR¹⁰は水素または低級アルキルであり、該低級アルキルはアリール、保護されたアミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、保護されたカルボキシル、カルバモイル、モノ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルコキシ)ホスフィニル、ピロリジノ、ピベリジノまたはモルホリノにより置換されていてもよい、の酸。

【0322】22、一般式

【0323】

【化26】



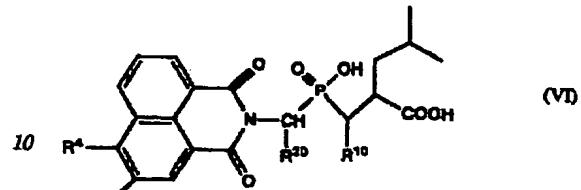
【0324】式中、A¹はベンジルオキシホルムアミドであり、R¹⁰は上記第21項記載の意味を有し、そして*20

*R²¹は上記第21項記載の意味を有するか、あるいは二トログアニジノである、の化合物。

【0325】23、一般式

【0326】

【化27】

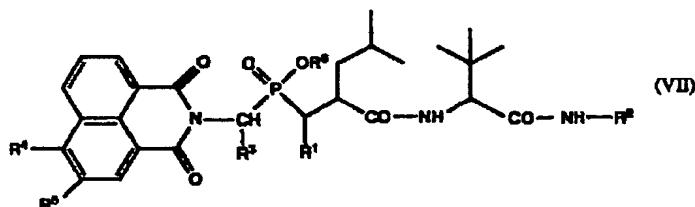


【0327】式中、R¹およびR⁶は上記第1項記載の意味を有し、R¹⁰は上記第21項記載の意味を有し、そしてR¹⁰は水素または低級アルキルであり、該低級アルキルは保護されたアミノにより置換されていてもよい、の酸。

【0328】24、一般式

【0329】

【化28】

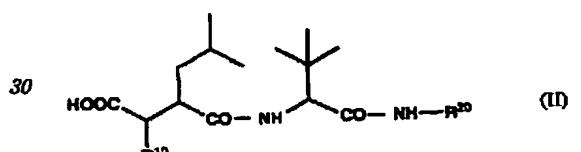


【0330】式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は上記第1項記載の意味を有し、そしてR¹⁰は低級アルキルである、の化合物。

【0331】25、一般式

【0332】

【化29】



【0333】式中、R¹⁰およびR²⁰は上記第21項記載の意味を有する、の化合物。

【0334】26、治療学的に活性な物質として使用するための上記第1～20項のいずれかに記載の化合物。

【0335】27、変性の間節の病気の抑制または予防において、あるいは侵潤性腫瘍、アテローム性動脈硬化症または多発性硬化症の処置において使用するための上記第1～20項のいずれかに記載の化合物。

【0336】28、(a) 一般式

【0337】

【化30】

【0338】式中、R¹⁰は水素、保護されたアミノ、アシルアミノまたは低級アルキルであり、該低級アルキルはアリール、保護されたヒドロキシ、保護されたアミノ、アシルアミノ、マレイミド、スクシンイミド、ナフトリイミド、2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ペンズ[d, e]イソキノル-2-イル、保護されたカルボキシ、カルバモイル、モノ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)アミノ、カルボキシ-低級アルカノイルアミノ、ピロリジノまたはモルホリノにより置換されていてもよく、そしてR²⁰は水素または低級アルキルであり、該低級アルキルはアリール、保護されたアミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、保護されたカルボキシル、カルバモイル、モノ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルコキシ)ホスフィニル、ピロリジノ、ピベリジノまたはモルホリノにより置換されていてもよい、の酸を、一般式

【0339】

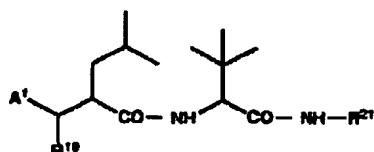
【化31】 $\text{H}_2\text{N}-\text{OZ}$

式中、Zは水素、トリ（低級アルキル）シリルまたはジフェニル（低級アルキル）シリルである、の化合物と反応させそして、必要に応じて、反応生成物中に存在するジフェニル（低級アルキル）シリル基を切り放すか、あるいは

(b) 一般式

【0340】

【化32】

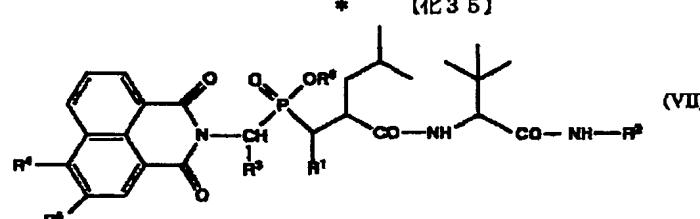


【0341】 式中、A¹はベンジルオキシホルムアミドであり、R¹⁰は上に記載の意味を有し、そしてR²¹は上に記載のR¹⁰の意味を有するか、あるいは二トログアニノである、の化合物を接触水素化するか、あるいは

(c) 一般式

【0342】

【化33】

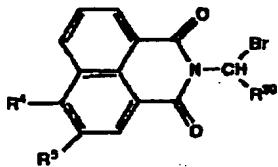


【0347】 式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は上記第1項記載の意味を有し、そしてR⁶は低級アルキルである、の化合物を酸またはハロトリ（低級アルキル）シランで処理するか、あるいは

(e) 一般式

【0348】

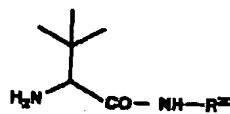
【化36】



【0349】 式中、R⁶およびR⁷は上記第1項記載の意味を有し、そしてR⁸は上に記載の意味を有する、の化合物を、一般式

【0350】

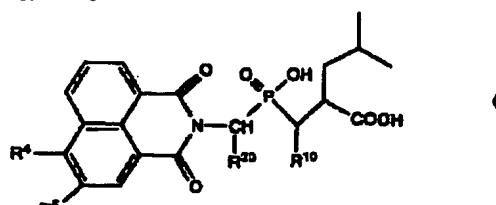
【化37】



【0343】 式中、R¹⁰は上に記載の意味を有する、のアミンを、一般式

【0344】

【化34】

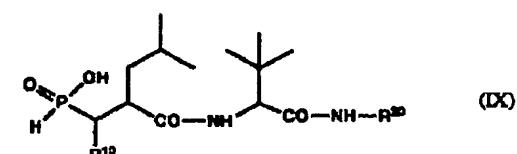


【0345】 式中、R¹およびR⁶は上記第1項記載の意味を有し、R¹⁰は上に記載の意味を有し、そしてR²¹は水素または低級アルキルであり、該低級アルキルは保護されたヒドロキシまたは保護されたアミノにより置換されていてもよい、の酸と反応させるか、あるいは

(d) 一般式

【0346】

【化35】



【0351】 式中、R¹⁰およびR²¹は上に記載の意味を有する、の化合物と反応させるか、あるいは

(f) Aが式(b)の基であり、ここでR¹がヒドロキシであり、そしてR⁶が水素である、式Iの化合物を臭素化するか、あるいは

(g) R¹が保護されたアミノまたは低級アルキルであり、該低級アルキルが保護されたヒドロキシまたは保護されたアミノにより置換されていてもよく、および/またはR²が低級アルキルであり、該低級アルキルが保護されたアミノまたは保護されたカルボキシルにより置換されていてもよく、および/またはR³が低級アルキルであり、該低級アルキルが保護されたヒドロキシまたは保護されたアミノにより置換されていてもよい、式Iの化合物から保護基を切り放すか、あるいは

103

(h) R¹がジ(低級アルコキシ)ホスフィニル-(低級アルキル)である、式Iの化合物を酸またはハロトリ(低級アルキル)シランで処理するか、あるいは

(i) R¹がアミノまたはアミノ-低級アルキルである、式Iの化合物化合物をアシリ化するか、あるいは

(j) R¹がタルイミド-(低級アルキル)またはスクシンイミド-(低級アルキル)である、式Iの化合物を開環し、そして

(k) 必要に応じて、得られた式Iの化合物を薬剤学的に許容されうる塩に転化する。

ことからなる、上記第1~20項のいずれかに記載の化合物の製造方法。

【0352】29、上記第2項記載の化合物を実施態様(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)および/または(k)に従い調製する。

104

上記第28項記載の方法。

【0353】30、上記第1~20項のいずれかに記載の化合物および治療学的に許容されうる担体物質を含有する、とくに変性の関節の病気の抑制または予防、あるいは

侵潤性腫瘍、アテローム性動脈硬化症または多発性硬化症の処置のための薬物。31、変性の関節の病気の抑制または予防、あるいは侵潤性腫瘍、アテローム性動脈硬化症または多発性硬化症の処置のための薬物の調製のための上記第1~20項のいずれかに記載の化合物の使用。

【0354】32、上記第28項記載の方法によるか、あるいはその明らかな化学的同等の方法により製造された、上記第1~20項のいずれかに記載の化合物。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁵

C 07 F
9/38
9/40
9/576

識別記号

C 7106-4H
C 7106-4H
7106-4H

F I

技術表示箇所

(72) 発明者 ポール・アンソニー・ブラウン

イギリス・ハートフォードシャー・ヒット
シン・ペリウインクルレイン8

(72) 発明者 ウィリアム・ヘンリー・ジョンソン

イギリス・ハートフォードシャー・ヒット
シン・ウエストヒル87

(72) 発明者 ジョフリー・ロートン

イギリス・ハートフォードシャー・ヒット
シン・セントイツポリツツ・スチーブネイ
ジロード・ガーデンフィールズ(番地なし)